

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE MM. LES PROFESSEURS JACCOUD ET HAYEM

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 25 avril 1900, à 4 heures

PAR

A. THÉOHARI

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

STRUCTURE FINE

DES

CELLULES GLANDULAIRES

A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

PRÉSIDENT : **M. HAYEM**, professeur

JUGES. { **MM. BRISSAUD**, professeur
GILLES DE LA TOURETTE, } agrégés.
THIROLOIX, }

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1900

303

Digitized by the Internet Archive
in 2026

TRAVAIL DES LABORATOIRES DE MM. LES PROFESSEURS JACCOUD ET HAYEM

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 25 avril 1900, à 1 heure

PAR

A. THÉOHARI

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

STRUCTURE FINE

DES

CELLULES GLANDULAIRES

A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

PRÉSIDENT : M. HAYEM, professeur

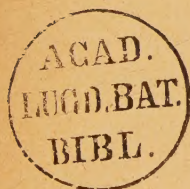
JUGES. { MM. BRISSAUD, professeur
GILLES DE LA TOURETTE, } agrégés.
THIROLOIX, }

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

1900



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen..	M. BROUARDEL.
	Professeurs..	MM.
Anatomie..		FARABEUF.
Physiologie..		CH. RICHET.
Physique médicale..		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale..		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale..		BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales..		BOUCHARD.
Pathologie médicale..		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale..		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique..		CORNIL.
Histologie..		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils..		BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale..		POUCHET.
Thérapeutique..		LANDOUZY.
Hygiène..		PROUST.
Médecine légale..		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie..		BRISSAUD.
Pathologie expérimentale et comparée..		CHANTEMESSE.
Clinique médicale..		{ POTAIN.
		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
		{ GRANCHER.
Maladies des enfants..		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux..		{ TERRIER.
		{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale..		{ LE DENTU.
		{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique..		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires..		GUYON.
Clinique d'accouchement..		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrévés en exercice.

MM.	DESGREZ	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	WALLICH.
BROCA (AUG.).	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	
PIERRE DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques: M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

GLIOME CÉRÉBRAL. *Soc. anat.*, 1896.

SEPTICÉMIE GRAVE AVEC AGGLUTINATION DU BACILLE D'EBERTH. En collaboration avec notre regretté maître, M. Ferrand. *Soc. méd. des hôp.*, 1897.

UN CAS DE PARALYSIE FACIALE PÉRIPHÉRIQUE DITE RHUMATISMALE OU « A FRI-GORE », SUIVI D'AUTOPSIE. En collaboration avec M. le Dr Déjerine, professeur agrégé, médecin de la Salpêtrière. *Soc. de Biol.*, 4 décembre 1897.

SUR L'ATROPHIE DES OS DU CÔTÉ PARALYSÉ, DANS L'HÉMIPLÉGIE DE L'ADULTE. En collaboration avec M. le Dr Déjerine. *Soc. de biol.*, 19 février 1898.

ÉTAT DE LA GLANDE LACRYMALE DANS LE LARMOIEMENT CHRONIQUE. En collaboration avec M. Stanculéanu, interne des hôpitaux. *Soc. de biol.*, 19 novembre 1898.

MÉMOIRE SUR L'ÉTAT DE LA GLANDE LACRYMALE DANS LE LARMOIEMENT CHRONIQUE. En collaboration avec M. Stanculéanu. *Arch. d'oph.*, décembre 1898.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE DESCENDANTE DES CORDONS POSTÉRIEURS DANS UN CAS DE MYÉLITE TRANSVERSE. En collaboration avec M. le Dr Achalme, ancien chef de clinique de la Faculté. *Soc. de biol.*, 17 décembre 1898.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FIBRES A TRAJET DESCENDANT DANS LES CORDONS POSTÉRIEURS DE LA MOELLE ÉPINIÈRE. Mémoire en collaboration avec M. le Dr Déjerine. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale.*, mars 1899.

LES FILAMENTS BASAUX DANS LES CELLULES PRINCIPALES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE. *Soc. de biol.*, 6 mai 1899.

ÉTUDE SUR LA STRUCTURE FINE DES CELLULES PRINCIPALES, DE BORDURE ET PYLORIQUES DE L'ESTOMAC A L'ÉTAT DE REPOS ET A L'ÉTAT D'ACTIVITÉ

SÉCRÉTOIRE. Mémoire, dans *Arch. d'anat. microscopique*, septembre 1899.

NOTE SUR LA STRUCTURE FINE DE L'ÉPITHÉLIUM DES TUBES CONTOURNÉS DU REIN. *Soc. de biol.*, 9 décembre 1899.

STRUCTURE FINE DES CELLULES DES TUBES CONTOURNÉS DU REIN A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE. *Soc. de biol.*, 9 décembre 1899.

MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE A LA SUITE DE LA SECTION DES PNEUMOGASTRIQUES. En collaboration avec M. le Dr G. Lion, médecin des hôpitaux. *Soc. de biol.*, 3 mars 1900.

MODIFICATIONS HISTO-CHIMIQUES DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE DU CHIEN A LA SUITE DE L'INGESTION DE QUELQUES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES. En collaboration avec M. Vayas. *Soc. de biol.*, 17 mars 1900.

ÉTUDE SUR LA STRUCTURE FINE DE L'ÉPITHÉLIUM DES TUBES CONTOURNÉS DU REIN A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE. Mémoire en cours de publication dans le *Journ. de l'anat. et de la physiol.* (paraîtra fin avril 1900).

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A LA MÉMOIRE DE MES MAITRES

PETER ET FERRAND

Stage : M. RICARD (1892). M. BUCQUOY. M. SIREDEY (1892).

Externat : 1893. PETER. M. DÉJERINE. M. CUFFER.

1894. M. le P^r HAYEM.

Internat (provisoire) : 1895. M. le P^r LANDOUZY. M. PÉRIER. M. ROCHARD.

Internat : 1896. FERRAND (Hôtel-Dieu). M. MÉNÉTRIER.

1897. M. DÉJERINE (Salpêtrière), dont rien n'égale la bonté et
l'accueil exquis envers ses élèves.

1898. M. le P ^r JACCoud (La Pitié).	} Qui ont bien voulu mettre à ma disposition les ressources de leurs laboratoires.
1899. M. le P ^r HAYEM (Saint-Antoine).	

M. LION

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS

A guidé, en qualité de chef de clinique de PETER, nos débuts dans la
médecine et dans le laboratoire; qu'il veuille bien recevoir tous nos
remerciements.

*
* * *

Nous remercions MM. les P^{rs} CORNIL, MATHIAS DUVAL, HENNEGUY (du Collège de France). M. le P^r agrégé RETTERER, de leur grande bienveillance.

*
* *

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer notre reconnaissance à MM. les D^{rs} MACAIGNE et ACHALME et de les remercier de toutes les bontés qu'ils ont eu pour nous.

*
* *

Notre ami M. PÉTRESCO, externe des hôpitaux, a bien voulu nous faire de nombreux dessins de préparations microscopiques ; nous lui exprimons ici notre vive gratitude.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR HAYEM

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE, ETC.

INTRODUCTION

L'anatomie pathologique, telle qu'on la comprend actuellement, s'occupe avant tout des lésions adultes, des rapports des cellules d'un organe, avec le tissu conjonctif. Il est vrai que l'étude de la cellule elle-même n'a pas été négligée; qu'on décrit une tuméfaction trouble des cellules, une dégénérescence granulo-graisseuse, une dégénérescence muqueuse, etc.

Mais en comparant les résultats obtenus par l'anatomie pathologique de la cellule à ceux obtenus par la cytologie normale, on ne peut s'empêcher de constater que la pathologie de la cellule surtout en ce qui concerne les premiers stades de l'altération cellulaire laisse encore à désirer.

Et pourtant, la cellule, qui est l'unité vitale, présente au point de vue de la biologie générale, un aussi haut intérêt à l'état physiologique qu'à l'état pathologique.

Il est évident que jusqu'à présent on ne peut étudier que la morphologie cellulaire, soit à l'état normal soit à l'état pathologique. Quelquefois, pour les cellules à sécrétion externe, par exemple pour les cellules stomacales, pour les cellules rénales, on peut s'aider de l'analyse chimique du produit de sécrétion ou d'excrétion. Mais cette étude chimique, si féconde en résultats, n'est pas

applicable ou donne des résultats peu importants lorsqu'on s'adresse à l'altération d'organes tels que le foie.

La détermination exacte de toutes les conditions de la dégénérescence cellulaire (morphologiques, physiques, chimiques), constituerait certainement un progrès énorme dans la biologie ; mais cela équivaldrait à la connaissance parfaite des phénomènes intimes de la vie, résultat qu'on est encore loin d'avoir atteint. En attendant, on peut se contenter de l'étude des modifications morphologiques imprimées par les différents agents vulnérants aux cellules animales.

L'étude morphologique détaillée de la cellule n'a été rendue possible à l'état normal que par les perfectionnements de la technique histologique. Cette étude constitue à l'heure actuelle une science appuyée sur un nombre considérable d'observations, qui est la cytologie.

Il est de toute évidence que la constatation des altérations cellulaires suppose la connaissance parfaite du type morphologique normal. Nous n'avons pas l'intention de faire précéder notre étude des altérations cellulaires de la description détaillée de la cellule normale en général. Une semblable description nous entraînerait beaucoup trop loin et n'aurait guère qu'un intérêt purement spéculatif, car lorsqu'on étudie l'altération cellulaire d'un organe, on s'occupe de la cellule constitutive de cet organe en particulier et non pas de la cellule végétale ou animale en général.

Néanmoins, à cause de la synonymie très considérable qui existe en cytologie pour la désignation des

différentes parties constitutives de la cellule, il nous semble utile et même indispensable de donner un aperçu rapide sur la manière dont on comprend actuellement la cellule en général.

Cela nous évitera de longues explications pour chaque terme que nous emploierons dans le courant de ce travail, lorsque nous décrirons les différents types de cellules que nous avons particulièrement étudiées.

Ensuite, nous entrerons dans le vif de notre sujet, qui consiste dans l'étude des premiers stades de l'altération cellulaire. Ainsi formulé, ce programme serait déjà très vaste. Nous l'avons circonscrit, en n'apportant dans nos descriptions et dans notre argumentation que des faits purement personnels ; aussi avons-nous dû limiter cette étude à la seule altération cellulaire du rein du foie, de la glande lacrymale. En outre, l'étude de l'estomac nous a fourni plutôt des modifications fonctionnelles (morphologiques et chimiques) que de véritables dégénérescences cellulaires.

Dans ce travail, nous n'avons nullement l'intention de démontrer la possibilité de produire des lésions cellulaires expérimentales par des agents physiques ou chimiques, par des micro-organismes ou leurs toxines. De semblables lésions ont été reproduites maintes fois par de nombreux observateurs. Mais ce qui est bien moins connu, c'est la détermination exacte de l'altération du type morphologique normal qui correspond au début de la lésion cellulaire, autrement dit, *la détermination du moment à partir duquel on peut dire qu'il y a état pathologique de la cellule.*

Un autre côté non moins intéressant de la question, c'est d'établir quelles sont au point de vue morphologique *les altérations cellulaires qui s'accompagnent d'une modification irrémédiable et permanente de la structure protoplasmique*. Enfin, comme contre-partie de la détermination des lésions cellulaires irréparables, il est non moins important de faire la part des modifications purement fonctionnelles de la morphologie cellulaire et des lésions protoplasmiques légères, susceptibles de disparaître avec l'agent causal, *avec retour à la structure protoplasmique normale*.

Nous pensons avoir trouvé dans la structure cellulaire normale un critérium qui permet d'apprécier la moindre altération cellulaire, les modifications purement fonctionnelles de la cellule, les lésions cellulaires réparables et celles qui ne le sont plus.

Les organes provenant d'autopsies humaines ne peuvent être d'aucune utilité pour des études de cytologie pathologique. Pour ne prendre qu'un exemple, Rothstein (1891) a pu voir que les cellules rénales commencent déjà à s'altérer un quart d'heure après la mort de l'animal. Nous avons pu vérifier la parfaite exactitude de ce fait. On est donc absolument forcé de s'adresser aux lésions expérimentales sur les animaux de laboratoire (cobaye, lapin, chat, chien). Cette étude sur les animaux de laboratoire a été des plus utiles en histologie et en cytologie normales, puisqu'on s'adressait à des organes absolument frais. Du reste, la plupart des lois biologiques ont été établies par l'expérimentation sur les animaux.

En fait de pièces humaines, nous n'avons pu utiliser

jusqu'à présent que la glande lacrymale extirpée, dans un but thérapeutique, aux individus atteints de larmolement chronique. De semblables organes, immédiatement fixés après leur ablation, réalisent des conditions d'étude irréprochables.

Nous devons enfin mentionner que nous avons déjà publié *in extenso*, dans différentes revues scientifiques, une partie de nos études cellulaires; d'autres sont en voie de publication. Dans ce travail d'ensemble, nous avons surtout l'intention d'exposer comment nous comprenons la dégénérescence cellulaire.

Nous éliminons de notre cadre toute hypothèse et nous n'établissons nos conclusions que sur des faits précis. Si ce travail a quelque mérite, il ne le devra qu'à l'élimination systématique des hypothèses non fondées, qui encombrent malheureusement de trop les sciences médicales en général.

CONSTITUTION MORPHOLOGIQUE DE LA CELLULE EN GÉNÉRAL

On peut donner une définition simple et complète de la cellule en disant, avec M. Henneguy, qu'elle représente l'unité morphologique et physiologique de la matière vivante.

On trouvera dans le livre sur « la cellule » de l'éminent professeur du Collège de France tout l'historique de la question, de même que la critique des différentes théories émises sur la structure cellulaire en général. Le nombre de ces théories est très considérable. Nous n'avons l'intention d'indiquer que les grands traits de celles qui paraissent les plus fondées.

Actuellement on doit considérer dans toute cellule comme portions constitutives les trois éléments suivants : le *corps cellulaire*, le *noyau*, les *centrosomes*.

Au point de vue particulier où nous nous plaçons, c'est-à-dire au point de vue de la dégénérescence cellulaire des cellules animales, c'est au corps cellulaire que nous consacrerons une plus large description.

Corps cellulaire. — Purkinje (1840) donna le nom de *protoplasma* à la substance vivante des animaux.

Leydig (1856) considérait la cellule comme une masse de protoplasma pourvue d'un noyau.

Depuis cette époque jusqu'à nos jours, le mot de protoplasma est devenu pour ainsi dire synonyme de corps cellulaire.

Le protoplasma était d'abord considéré comme dépourvu de toute structure. Avec le perfectionnement des moyens d'étude, on a fini par trouver au protoplasma une structure des plus compliquées.

Le nombre des théories émises sur la constitution morphologique du protoplasma est des plus considérables. En simplifiant autant que possible et en groupant les faits, on peut réduire avec Hertwig le nombre des théories émises sur la structure du protoplasma en général à quatre : *théorie alvéolaire*, *théorie filaire*, *théorie granulaire* et *théorie réticulaire*.

Bütschli (1892) se fonde pour établir sa *théorie alvéolaire* de la structure protoplasmique sur l'examen direct d'un certain nombre de cellules et surtout en cherchant à reproduire par l'expérimentation la structure du protoplasma. Cet auteur a en effet constaté qu'en mélangeant de l'huile épaisse à une solution de chlorure de sodium ou de sucre de canne, on constate sous le microscope qu'il s'est formé d'innombrables alvéoles ayant moins de 1 μ . de diamètre. En outre, aux points nodaux il existe un épaissement correspondant aux granulations (microsomes) nodales des cellules.

Flemming (1882), l'auteur de la *théorie filaire*, admet, après avoir examiné dans différentes conditions de nombreuses espèces de cellules, qu'il existe dans le proto-

plasma de fins filaments (mitomes). Entre les filaments il existe une substance intermédiaire (paramitome). Flemming ne conteste pas le fait que dans certaines conditions ces filaments puissent être disposés en réseau ; mais il admet également que cette dernière apparence pourrait résulter du pelotonnement d'un filament unique.

La *théorie granulaire* d'Altmann (1890) est en réalité la théorie rajeunie des microzymas de Béchamp (1867). Il est cependant juste de dire qu'Altmann a défendu sa théorie en s'appuyant sur de nombreuses observations et en introduisant dans la technique cytologique des méthodes très précieuses. Altmann a préconisé plusieurs fixateurs. La formule la plus connue c'est le mélange de bichromate de potasse et d'acide osmique. Il colore les coupes dans la fuchsine acide suivie de décoloration par l'acide picrique.

Il a pu déceler par cette méthode de fines granulations fuchsinophiles dans les cellules hépatiques, pancréatiques, rénales. Altmann considère ces granulations ou *bioblastes*, comme l'unité de la matière vivante, comme les seuls éléments importants du protoplasma.

La *théorie réticulaire* peut être considérée comme ayant été émise par Heitzmann (1873), quoique cet auteur ait eu des précurseurs dans cet ordre d'idées. Pour Heitzmann, le protoplasma est constitué par de fins filaments disposés en réseau ; les points nodaux du réseau sont occupés par les granulations. Parmi les partisans de la théorie réticulaire nous devons mentionner Klein, Van Beneden, Carnoy, Balbiani, Reinke, Strasburger, Waldeyer.

Nous nous contentons pour le moment d'avoir très rapidement analysé les vues émises sur la structure du protoplasma. Nous en exposerons la critique, après avoir étudié sommairement les autres organes constitutifs de la cellule.

Noyau. — Le noyau doit être étudié à deux périodes différentes : à l'état de repos et pendant la division cellulaire.

A l'état de repos, le noyau comprend une membrane nucléaire constante, contrairement à la membrane cellulaire.

Quant au contenu du noyau, voici la description qui correspond à la majorité des faits : tout d'abord, il existe une charpente nucléaire, disposée en réseau, avec des épaissements nodaux, présentant des réactions chimiques et colorantes différentes de celles de la chromatine. On désigne depuis Schwartz (1887) cette substance de la charpente sous le nom de *linine*.

Dans les mailles de ce réseau de linine, se trouve le suc nucléaire, dans lequel Altmann a fait apparaître par les colorations à la cyanine des granulations ; aussi a-t-il étendu au noyau sa théorie granulaire. Il est vraisemblable que ce sont ces mêmes granulations du suc nucléaire, colorables par la fuchsine acide, que Martin Heidenhain (1892) désigne sous le nom de *lanthanine*. M. Henneguy fait remarquer que cet aspect décrit par Martin Heidenhain pourrait bien être un produit de précipitation, puisqu'on ne l'observe qu'à la suite des fixations au sublimé. Il est encore certain que l'*œdématine* de Reinke (1893) correspond également aux granulations du suc nucléaire, décrites par Altmann.

Enfin, nous arrivons à la portion considérée comme la plus importante du noyau, à la *chromatine*, nom donné par Flemming (1880) à la substance colorable du noyau. Avant de décrire l'aspect morphologique de la chromatine dans le noyau, nous devons établir encore une distinction. En effet, Hertwig fait remarquer que si l'on traite les noyaux par l'eau ou une solution alcaline étendue, le noyau prend un aspect homogène et il ne reste d'apparent que quelques petites sphères, communément désignées sous le nom de *nucléoles*. Hertwig désigne cette substance qui constitue les nucléoles sous le nom de *paranucléine*. Les couleurs d'aniline dites acides (nomenclature d'Ehrlich), comme l'éosine, la fuchsine acide, colorent d'une façon intense la paranucléine.

L'autre substance colorable du noyau, c'est la *nucléine*, qui se gonfle et se dissout, dans les solutions alcalines, dans l'eau distillée. Elle a une grande affinité pour les couleurs basiques d'aniline et en particulier pour le vert de méthyle. Le mélange d'Ehrlich-Biondi permet de colorer en même temps la nucléine et la paranucléine dans les noyaux.

La nucléine, que l'on désigne le plus souvent sous le nom de chromatine, a donné lieu à différentes interprétations, en ce qui concerne son aspect morphologique dans le noyau. Tandis que les uns admettent qu'elle se présente toujours sous forme d'un filament enroulé sur lui-même (boyau nucléinien), pour d'autres la chromatine serait disposée en réseau.

Il est évident que lorsque le noyau se prépare à la division, toute la nucléine se présente sous forme d'un

filament que l'on peut voir avec la plus grande évidence dans nombre de cellules des larves de salamandre.

Il est encore certain, ainsi que l'a montré Balbiani (1881), que dans les cellules salivaires de larves de chironomus, le noyau présente un boyau nucléinien. Mais dans la plupart des cellules animales ou végétales au repos, la nucléine se présente sous la forme de fines granulations appliquées contre les filaments de linine qui constituent la charpente nucléaire. Dans les leucocytes de la salamandre, Martin Heidenhain a vu la chromatine disposée sous forme d'un réseau, intriqué dans celui formé par la linine.

Pour le noyau à l'état d'activité (division), tout le monde est à peu près d'accord pour admettre les différentes phases décrites dans tous leurs détails par Flemming, par Guignard, par Henneguy. Aussi renvoyons-nous au livre de M. Henneguy pour tous les renseignements qui concernent la karyokinèse ou cytodiorèse.

Centrosomes. — Pendant la division cellulaire, ou stade de plaque équatoriale des chromosomes, Ed. Van Beneden (1883) a décrit l'existence à chaque pôle de la cellule d'un corpuscule, le *corpuscule polaire*, entouré d'une sphère attractive d'où rayonnent les fibrilles achromatiques du fuseau de division.

Depuis, il a été reconnu par Van Beneden lui-même et par d'autres auteurs que la sphère attractive (dépourvue de fuseau) avec son corpuscule central, constitue un organe permanent de la cellule au repos. L'opinion de Hertwig, d'après lequel les centrosomes rentreraient

dans le noyau une fois la cytodiérèse accomplie, est presque unanimement abandonnée à l'heure actuelle.

Pendant la karyokinèse c'est le centrosome qui préside à la division cellulaire et donne naissance par sa sphère au fuseau achromatique.

C'est Boveri (1887) qui a donné le nom de *centrosome* au corpuscule décrit par Van Beneden.

Le centrosome dont les dimensions sont très minimes est entouré par une zone claire, délimitée elle-même par une couche circulaire de protoplasma condensé, désigné sous le nom d'*archoplasma* par Boveri, de *kino-plasma* par Strasburger.

Cette notion d'un protoplasma supérieur, différencié en vue de la division cellulaire, a fait l'objet d'une remarquable étude d'ensemble de M. le P^r Prenant (1899). Nous aurons du reste à revenir sur cette question du protoplasma supérieur, à propos des cellules principales de l'estomac.

Nous devons enfin mentionner à propos des centrosomes, qu'actuellement M. Henneguy (1898), V. Lenhossék (1898), considèrent que les corpuscules situés à la base d'implantation des cils des cellules à cils vibratiles doivent être considérés comme de véritables centrosomes.

Au point de vue des réactions colorantes, les centrosomes ont une grande affinité pour la safranine ; ils se colorent d'une façon spécifique dans le procédé de l'hématoxyline au fer de Martin Heidenhain. Enfin, si l'on constate une disposition rayonnée du protoplasma autour de la sphère, on peut affirmer que l'on se trouve en présence d'un centrósome.

Tels sont les organes les plus importants qui entrent dans la constitution de la cellule.

Nous devons encore mentionner, sans y insister autrement, l'existence d'organes cellulaires qui ont attiré l'attention des observateurs ces dernières années; nous voulons parler du « nebenkern ». En réalité, ces formations ne semblent pas avoir d'autre signification que celle de portions protoplasmiques plus condensées (Heneguy).

En jetant un coup d'œil d'ensemble sur les diverses théories émises sur la structure de la cellule, on ne peut s'empêcher de constater que les différents observateurs qui ont émis ces théories se sont adressés à des objets d'étude très différents et qu'ils ont employé des techniques variables. C'est certainement l'une des causes expliquant les divergences d'opinion sur la structure du protoplasma. En ce qui concerne le noyau et les centrosomes, comme on s'est mis à peu près dans les mêmes conditions d'étude, l'accord sur leur constitution morphologique est presque fait.

Une bonne vue d'ensemble sur la structure de la cellule a été donnée par Waldeyer, qui s'est surtout appuyé sur les travaux de Reinke. Avec Waldeyer, on peut considérer comme portions constitutives d'une cellule animale: le corps cellulaire, le noyau, les centrosomes avec leurs sphères. D'autre part, on peut considérer comme portions non indispensables à l'existence cellulaire: la membrane cellulaire, les corpuscules nucléaires, le nebenkern. Le corps cellulaire comprend une substance fondamentale que Waldeyer propose

d'appeler *cytolinine* (que d'autres auteurs appellent cytoplasma) ; elle est disposée en pseudo-maïlles. Dans les parois de la substance fondamentale se trouvent de fines granulations (appelées *microsomes* par certains auteurs) qui, dans certaines circonstances, prennent l'apparence filamenteuse, pouvant donner les rayons de la sphère attractive, les fibrilles musculaires, nerveuses, etc. Les filaments de Flemming ont probablement la même structure (foie de la grenouille, cartilage, etc.), et du reste, Flemming lui-même décrit par places des grains dans ses filaments. — Dans les maïlles de la substance fondamentale se trouvent les produits de cette substance fondamentale : le suc cellulaire, des produits d'excrétion, des granulations graisseuses.

Cette conception de Waldeyer sur la structure du corps cellulaire des cellules animales correspond à la majorité des faits que nous avons pu étudier nous-mêmes ; du reste, surtout à propos du rein et des cellules principales de l'estomac, nous aurons l'occasion de montrer les différences qui séparent les cellules à sécrétion liquide de celles à ferment figuré.

La structure du noyau peut être considérée avec Waldeyer comme presque absolument analogue à celle du corps cellulaire. Dans le noyau, il y a encore une substance fondamentale (*karyolinine*), disposée en pseudo-maïlles ; dans les parois de cette substance fondamentale se trouvent les granules de chromatine. Enfin dans l'intérieur des maïlles se trouve le suc nucléaire avec les granulations d'œdématine de Reinke ou les granules de lanthanine de Martin Heidenhain.

Une dernière question qui se pose est celle de la signification du noyau au point de vue de la physiologie cellulaire. Cette question est des plus obscures. On connaît l'importance du noyau pour la division cellulaire ; on sait également qu'une cellule ne peut pas vivre sans noyau, mais c'est à peu près tout.

Cet aperçu général sur la cellule était indispensable avant d'entreprendre l'étude particulière des cellules dont la dégénérescence fait l'objet de notre travail. Mais cela ne nous dispense pas de faire l'étude détaillée de chaque cellule que nous étudierons. Une fois en possession de cette structure cellulaire normale, l'interprétation des modifications imprimées à la cellule par les agents d'expérimentation sera des plus aisées, tout écart du type morphologique normal étant des plus faciles à apprécier.

Ces préliminaires, qui nous semblaient absolument utiles une fois posés, nous pouvons entrer dans le vif de notre sujet.

TECHNIQUE

Nous ne voulons pas faire un long chapitre de technique, étant donné que les procédés de fixation et de coloration varient avec les cellules de l'organe que l'on veut étudier et même avec la portion de la cellule que l'on désire mettre particulièrement en évidence. Aussi, à propos de chaque organe que nous étudierons, ferons-nous une tête de chapitre du fixateur employé.

On peut cependant poser quelques principes généraux. Ainsi, on ne doit jamais utiliser d'autres pièces d'étude que celles provenant d'animaux que l'on vient de sacrifier. Cette manière de faire est facile à appliquer lorsqu'il s'agit d'animaux normaux ; cela est moins facile lorsqu'il s'agit d'animaux intoxiqués ou infectés expérimentalement. Néanmoins il est indispensable de sacrifier les animaux avant leur mort spontanée, sans quoi l'on s'expose à trouver des lésions cadavériques superposées aux lésions expérimentales. Rappelons encore que pour les cellules rénales normales, il y a déjà des altérations constatables un quart d'heure après la mort de l'animal. — Pour les fixations en général, nous renvoyons à l'excellent livre de Bolles Lee et Henneguy. On doit toujours

employer une série de plusieurs fixateurs comme moyen de contrôle et ne pas oublier que la structure normale est celle que l'on constate lorsqu'on examine une cellule à l'état frais dans son propre plasma.

Les coupes à la paraffine doivent être extrêmement fines, sous peine de rester toujours dans le vague en ce qui concerne la morphologie normale ou pathologique de la cellule. Avec les microtomes actuels, on peut facilement obtenir des coupes de 2μ , comprenant par conséquent non pas un seul plan de cellules, mais de véritables coupes de cellules.

Reste l'importante question des colorations. L'introduction des couleurs d'aniline dans la technique microscopique a constitué un immense progrès. Ici encore nous renvoyons pour les renseignements généraux à la technique de Bolles Lee et Henneguy.

À l'heure actuelle, toutes les méthodes employées en cytologie constituent des procédés absolument réglés, mais non pas immuables et c'est en combinant soi-même les différents procédés indiqués par les auteurs que l'on arrive le plus souvent au meilleur résultat.

En ce qui concerne le point particulier des colorations cellulaires, nous aurons souvent l'occasion d'y revenir dans le courant de ce travail. Comme principe général, on peut établir que dans les différentes cellules animales comme dans les leucocytes, il existe des granulations ayant de l'affinité pour les couleurs acides d'aniline, d'autres pour les couleurs basiques, d'autres enfin ont une affinité égale pour les deux espèces de couleurs d'aniline que nous venons de citer. D'où la clas-

sification d'Ehrlich en granulations acidophiles, basophiles et neutrophiles. Ainsi que nous aurons l'occasion de le dire, cette classification doit être appliquée avec certaines modifications, non seulement aux granulations cellulaires, mais encore aux réseaux cytoplasmiques.

Cette classification ne présente pas un intérêt de pure curiosité. En effet, si l'on n'emploie pas des couleurs d'aniline de différents types, on risque de laisser échapper des détails cellulaires, ayant une très grosse importance morphologique et physiologique.

Il nous semble totalement inutile d'insister sur le montage des coupes.

Pour résumer d'un mot ces considérations générales, nous dirons que la technique cytologique exige des soins minutieux dans tous ses détails. On comprend en effet que lorsqu'il s'agit de structures cellulaires, on soit tenu d'employer plus de précautions que lorsqu'on veut tout simplement étudier les rapports des cellules avec les tissus, ainsi qu'on le fait en histologie normale et en anatomie pathologique courante.

CONSTITUTION MORPHOLOGIQUE DE L'ÉPITHÉLIUM DES TUBES CONTOURNÉS DU REIN A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE.

Ainsi que nous l'avons déjà annoncé en tête de ce travail, nos recherches sur les premiers stades de la dégénérescence cellulaire ont porté sur le foie, l'estomac, la glande lacrymale et le rein. Nous nous limitons à l'étude de ces quatre espèces de cellules glandulaires, quoique nos recherches aient eu pour objet encore d'autres organes, pour les raisons suivantes : d'abord parce que nous avons déjà publié quelques-unes de ces recherches *in extenso*, ce qui nous évitera dans ce travail d'ensemble des longueurs inutiles. Ensuite, parce que nous pensons pouvoir formuler des conclusions fermes sur la dégénérescence des cellules glandulaires avec les résultats dont nous sommes en possession.

Nous commencerons cette étude par le rein.

Cellule rénale normale.

Nous désignons sous ce nom plus court l'épithélium des tubes contournés et de l'anse ascendante de Henle.

On est en effet à peu près d'accord aujourd'hui pour admettre que c'est à ces portions de l'appareil urinaire rénal qu'il faut attribuer la plus grande importance sécrétoire.

La description donnée par Heidenhain dans son célèbre mémoire (74), sur la structure fine de l'épithélium des tubes contournés et de l'anse ascendante de Henle, est restée très longtemps classique et même, à l'heure actuelle, beaucoup de travaux qui ont modifié cette conception n'ont pas encore pénétré dans les livres usuels. Pour Heidenhain, cet épithélium est parcouru dans toute sa hauteur par des bâtonnets à disposition radiée, qui s'étendent depuis la membrane propre du tube jusqu'à sa lumière centrale. Entre les bâtonnets et autour du noyau, se trouve un peu de protoplasma non différencié. On voit que d'après la description de Heidenhain les bâtonnets parcourent toute la cellule et non pas seulement son tiers ou sa moitié externe, ainsi qu'on le fait souvent dire à cet auteur dans des ouvrages classiques.

Nussbaum (78) montra, le premier, que les cellules rénales des amphibiens et des poissons présentent du côté de la lumière du tube une bordure en brosse ; depuis lors, cette description a été confirmée et étendue aux mammifères. Cornil et Brault (84) figurent très nettement la bordure en brosse chez le cobaye normal.

Pour Nicolas (91), chaque cil de la bordure en brosse se trouve implanté sur une granulation, comme les cils vibratiles ordinaires ; il y aurait en outre un fin prolongement fibrillaire dans l'intérieur de la cellule. Disons tout de suite, quoique cela ne soit pas dans l'ordre chro-

nologique, que, pour Benda (98-99), les éléments qui composent la bordure en brosse ne présentent aucune relation de continuité avec des filaments intracellulaires, contrairement à ce que l'on observe pour les cellules à cils vibratiles proprement dits.

Déjà en 1884, Cornil et Brault font remarquer que les bâtonnets de Heidenhain ne sont pas constatables dans les cellules rénales du cobaye ; on ne voit chez cet animal que des granulations. Altmann (94), par l'emploi de sa méthode, a également appliqué sa théorie des bio-blastes aux cellules rénales, car il y a mis en évidence des granulations fuchsinophiles, quelquefois alignées en bâtonnets.

Rothstein (91) dans un important travail arrive à la conclusion que la cellule rénale est constituée par des granulations (microsomes) réunies en chapelet par des filaments longitudinaux, entre lesquels il figure par ci par là une anastomose transversale.

Sauer (95), après avoir fait la critique de tous les fixateurs employés pour l'étude du rein, arrive à conclure que la structure réelle de la cellule rénale est bien celle indiquée par Rothstein, c'est-à-dire de granulations réunies par un filament, le tout donnant à un faible grossissement l'apparence de bâtonnets.

Modifications sécrétoires. — Il y aurait beaucoup de noms à citer et de nombreuses théories à analyser à propos des changements morphologiques de la cellule rénale pendant la sécrétion. Nous préférons renvoyer à l'*Année Biologique* (97) de Delage, où l'on pourra trouver dans une revue générale de Vignon la bibliographie très complète

de cette question. Nous nous bornerons seulement à citer quelques-uns des faits les plus importants.

Ainsi pour Van der Stricht (91) les produits de la sécrétion rénale s'accumulent à l'intérieur des cellules sous forme d'amas liquides, présentant l'aspect de boules ou de vésicules de volume très variable. Tous ces produits sont expulsés par des interstices du plateau et on les retrouve dans la lumière du tube.

Disse (92), en se basant sur l'aspect variable de la bordure dans les différents tubes contournés d'un même rein, arrive à la conclusion que la bordure en brosse typique, n'existe qu'au niveau des cellules rénales vides, ayant expulsé leur contenu.

Sauer (95) affirme que la bordure en brosse ne subit aucune modification pendant la sécrétion ; que tout ce qui a été décrit par les auteurs précédents était dû à l'usage de mauvais fixateurs. Sauer n'admet en fait de changements sécrétoires que la diminution de hauteur des cellules, ayant comme conséquence l'augmentation de calibre du tube contourné.

RECHERCHES PERSONNELLES. — Pour les raisons que nous avons déjà indiquées en tête de ce travail, nous avons étudié par nous-mêmes le rein du cobaye, du lapin, du chien, du chat. Nous prendrons comme type de description le rein du cobaye, puis nous indiquerons les particularités qui concernent la cellule rénale des autres animaux.

Cobaye. — FIXATION AU LIQUIDE DE FLEMMING. — Le rein du cobaye, fixé de cette façon, montre sur des coupes très fines, *colorées par le kernschwartz et la safra-*

nine, que chaque cellule des tubes contournés présente un réticulum cytoplasmique coloré en gris. La figure 1, qui représente une cellule rénale de chien est aussi exactement applicable au rein du cobaye. Au niveau des cellules coupées suivant leur hauteur, les mailles du réseau sont allongées et disposées en série presque parfaitement linéaire, depuis la membrane propre jusqu'à la lumière du tube. A ce niveau il existe un épaississement sous forme de plateau, coloré en gris plus foncé que le reste de la cellule. Ce plateau cellulaire présente un aspect homogène dans la plupart des cellules. Un petit nombre de tubes offrent un aspect finement strié du plateau.

Le contenu des mailles est clair, hyalin. Dans un petit nombre de mailles, et encore pas dans toutes les cellules, la safranine colore une très fine granulation, qui semble entourée d'un cercle clair, limité lui-même par une circonférence linéaire, faiblement teintée en gris. Nous constatons simplement le fait, sans vouloir faire de ces granulations safranophiles ni un « *nebenkern* » (ce qui du reste ne veut rien dire), ni un centrosome. En effet, on ne peut affirmer que l'on se trouve en présence d'un centromose, que si en dehors du cercle clair on trouve une zone protoplasmique radiée (*archoplasma* de Boveri).

Le noyau (fig. 3) présente un réseau de linine à larges mailles, dont le contenu est clair. Tout le long du réseau, il existe des granulations de chromatines très fines ou très volumineuses, avec tous les intermédiaires au point de vue de la taille.

Les colorations par la fuchsine acide, employée suivant le procédé d'Altmann, colorent nettement le reticulum cytoplasmique et ne montrent rien de plus que la méthode précédente.

Si avant de colorer par le procédé d'Altmann, on mordance les coupes au permanganate de potasse (ainsi que le fait M. Henneguy pour la safranine), la fuchsine acide colore en plus une rangée d'assez grosses granulations, sur laquelle repose le plateau cellulaire. En outre, la fine striation de ce plateau est assez manifeste. Enfin, dans un très petit nombre de tubes, il existe des cellules, présentant dans quelques-unes de leurs mailles une granulation fuchsinophile assez volumineuse. Mais c'est là une disposition inconstante. Le mordantage des coupes à l'*alun de chrome*, précédant les colorations à la fuchsine acide, nous a fourni des résultats très intéressants et des préparations fort belles. On mordance les coupes pendant 24 heures à froid, ou pendant quelques heures à chaud, dans une solution concentrée d'alun de chrome. Dans ces conditions, la fuchsine acide montre un réticulum coloré en rose pâle; par contre, tout le long du réseau et incluses dans l'épaisseur du réseau, on voit de très fines granulations fuchsinophiles vivement colorées en rouge. Les microsomes situés aux points nodaux du réseau sont plus volumineux que les autres.

Donc, le procédé de l'alun de chrome introduit à côté de la notion d'un réticulum cytoplasmique celle de granulations réticulaires, de microsomes faisant corps avec le réseau.

Nous avons en outre essayé presque toutes les couleurs d'aniline au point de vue des colorations. Nous avons également employé le procédé de l'hématoxyline au fer de Martin Heidenhain. Toutes ces méthodes ne nous ont rien montré de plus et sont moins sûres que celle que nous venons d'exposer dans le courant de notre description.

Les couleurs basiques d'aniline n'ont aucune affinité pour le réseau et les microsomes réticulaires des cellules rénales.

L'alcool acétique chloroformé, qu'on pourrait appeler fixateur de Carnoy-van Gehuchten (90), donne après coloration des coupes par l'hématéine et la fuchsine acide des résultats analogues à ceux fournis par le liquide de Flemming. L'alcool acétique chloroformé a été considéré par Sauer comme le meilleur fixateur de la cellule rénale. Il conserve en effet très bien le plateau cellulaire ; mais il gonfle considérablement le corps cellulaire ; le noyau cellulaire, rempli de grains irréguliers, présente tous les caractères d'une mauvaise fixation.

Le réticulum cytoplasmique est empâté, mal coloré ; il en est de même des microsomes. Les traits transversaux du réticulum sont à peine visibles ou sont même détruits dans la plupart des cellules.

Bref, ce fixateur confirme absolument les résultats fournis par la précédente méthode, mais ne peut nullement rivaliser pour la beauté des préparations et la netteté de la démonstration avec les fixations au liquide de Flemming.

Fixation au formol. — Le formol à 10 pour 100 donne

de belles préparations de cellules rénales en colorant les coupes à l'hématéine suivie de fuchsine acide.

Par ce procédé, les cellules rénales présentent une portion interne homogène, de couleur jaunâtre, représentant le plateau cellulaire et une portion externe vivement colorée, correspondant au corps cellulaire. A ce niveau, la cellule est parcourue par de fines granulations vivement colorées en rouge, disposées en série parfaitement linéaire (fig. 4). Les granulations sont nettement détachées sur un fond clair et aucune formation réticulaire, réunissant ces granulations, n'est visible. Les trainées de microsomes ne s'arrêtent pas brusquement au niveau de la bordure ; il y a toujours quelques granulations qui empiètent sur cette dernière.

Les limites cellulaires ne sont pas visibles ; tout au plus sont-elles indiquées par endroits, sous forme de granulations plus confluentes, simulant presque un filament rouge.

L'*acide osmique*, le *sublimé acétique*, les *fixateurs d'Altmann*, le *liquide de Zenker* que nous avons successivement essayés, donnent sur la cellule rénale le même résultat que le formol, c'est-à-dire des microsomes disposés en série linéaire.

Chien. — La description que nous avons donnée de la cellule rénale du cobaye est absolument applicable au chien. Les mailles du réseau sont plus étroites, le réticulum étant plus serré. Quant aux microsomes, ils paraissent plus nombreux, la hauteur de la cellule étant plus considérable que chez le cobaye. En outre, nous avons pu constater très nettement que les limites cellu-

lares sont formées par un trait réticulaire comprenant des granulations plus volumineuses et plus confluentes que dans le reste du réticulum (fig. 2).

Dans l'intérieur des mailles, nous n'avons pu voir que très rarement une granulation ayant de l'affinité pour la safranine.

Chat. — Les cellules rénales du chat présentent normalement d'énormes vacuoles, dont on peut constater la présence, quel que soit le fixateur employé. Ces vacuoles correspondent à de petites loges remplies de graisse.

Le reste du corps cellulaire est constitué encore par un réticulum, dont on peut très nettement voir les microsomes, après mordantage des coupes par l'alun de chrome.

L'épithélium des tubes contournés du chat présente des dimensions très considérables. La hauteur totale de ces cellules peut arriver jusqu'à 50 μ ; la bordure est mince. Les mailles mesurent 3 μ en moyenne. On comprend combien les dimensions considérables de ces cellules et de leurs organes constitutifs sont favorables pour l'étude de certains phénomènes pathologiques.

Enfin, chez le chat, comme chez le chien, on trouve toujours, normalement, un certain nombre de tubes contournés pourvus de cellules infiltrées de graisse.

Après ce rapide exposé de ce que nous avons pu voir par nous-même sur la structure fine des cellules rénales, nous devons résumer les faits, de façon à nous faire une idée exacte de cette structure fine.

En effet, parmi ces faits, il y en a un certain nombre qui sont contradictoires en apparence. Ainsi les fixateurs

du type formol (sublimé, fixateurs d'Altmann) ne montrent dans les cellules rénales que des microsomes alignés en série linéaire. Le liquide de Flemming ne montre après que les coupes ont été traitées de la manière ordinaire qu'un réticulum cytoplasmique à mailles allongées. Enfin le liquide de Flemming, avec mordantage des coupes à l'alun de chrome, montre un réticulum cytoplasmique et des microsomes compris dans l'épaisseur de ce réseau. Cette dernière apparence est également obtenue par les fixations à l'alcool acétique chloroformé, mais les coupes sont bien moins démonstratives.

Nous pensons que la structure réelle de la cellule rénale est celle fournie par le liquide de Flemming, avec mordantage préalable des coupes à l'alun de chrome. En effet, le grand critérium en fait de structures cellulaires, c'est encore l'examen à l'état frais ; or, cet examen à l'état frais concorde très bien avec les résultats que nous avons obtenus par le procédé à l'alun de chrome. Hortolès (81), en examinant les cellules rénales à l'état frais dans leur propre plasma, a vu qu'elles présentaient une striation sous forme de bâtonnets. Mais aux forts grossissements, ainsi que l'a vu Rothstein et que nous avons pu le voir nous-mêmes, les bâtonnets sont décomposables en microsomes, réunis par des filaments. Bien entendu, à l'état frais, tous les détails du réseau ne sont pas nettement visibles.

Ainsi donc, les auteurs dont la description correspond le mieux à la structure réelle de la cellule rénale sont Rothstein, Sauer. Mais ces auteurs, ayant employé des réactifs fixateurs imparfaits (tels que l'alcool acétique

chloroformé), n'ont pas pu voir le réseau complet, d'une netteté parfaite, tel que le montre le liquide de Flemming; aussi ne décrivent-ils que quelques anastomoses transversales, entre les traits réticulaires longitudinaux.

Au point de vue des affinités pour les couleurs d'aniline, les microsomes de la cellule rénale, de même que le réticulum cytoplasmique, sont franchement acidophiles. Les couleurs basiques d'aniline ne les colorent que si l'on use d'artifices spéciaux (mordançage au tanin Rawitz, etc.).

En somme, la cellule rénale présente une structure réticulaire et granulaire, avec une formation particulière le plateau ou bordure en brosse.

Modifications sécrétoires. — Nous serons très brefs sur ce chapitre. En examinant les différents tubes contournés d'une même coupe de rein, on voit de grandes différences dans la hauteur du plateau cellulaire. D'autre part, tandis que dans certains tubes la bordure est homogène, dans d'autres la striation est manifeste. Nous avons surtout en vue dans cette description les fixations au formol ou au liquide de Flemming. Avec l'alcool acétique chloroformé, la bordure quoique présentant partout un aspect très finement strié offre cependant dans quelques tubes à lumière plus développée une striation grossière, plus manifeste.

En pilocarpinisant des cobayes, nous avons pu voir avec la plus grande netteté, outre la diminution de hauteur des cellules (Sauer), une bordure en brosse des plus manifestes, généralisée à tous les tubes contournés et se présentant sous forme de gros cils, parfaitement nets et

indépendants (fig. 5). Il existe en outre des boules ou des détritits jaunâtres, dans un certain nombre de tubes, mais on se rend très nettement compte que cette disposition n'existe qu'au niveau où la bordure a été détachée par l'intensité de la sécrétion. Aussi, ne saurions-nous admettre l'opinion de Bouillot (87), de Van der Stricht, pour lesquels la sécrétion urinaire se fait par l'expulsion de boules sarcodiques. Celles-ci sont très certainement formées par la bordure détachée.

Il est très vraisemblable que la sécrétion au niveau des tubes contournés a lieu par les interstices des éléments constitutifs de la bordure, ainsi que cela résulte de l'examen histologique des coupes. Enfin, la diminution très manifeste de hauteur des cellules (se traduisant également par de moindres dimensions des mailles) milite très sérieusement en faveur de la sécrétion d'une partie de l'urine par les tubes contournés et non pas en faveur de la résorption à ce niveau de certains produits filtrés à travers le glomérule.

CONCLUSIONS. — 1. La cellule des tubes contournés et de l'anse ascendante de Henle présente un réticulum cytoplasmique, à mailles longitudinales disposées en série linéaire suivant la hauteur de la cellule.

2. Aux points nodaux du réseau, se trouvent des microsomes assez volumineux. Il en existe en outre d'intermédiaires de taille plus petite. Comme le trait réticulaire qui sépare deux séries longitudinales de mailles est parallèle au grand axe de la cellule, il en résulte aux faibles grossissements une apparence striée.

3. Le réticulum cytoplasmique et les microsomes

constituent des formations permanentes et indépendantes de la sécrétion.

4. Dans un petit nombre de mailles, il existe des granulations safraninophiles. Ce sont des formations inconstantes, peut-être liées à l'activité cellulaire.

5. Les limites des cellules sont formées par un trait réticulaire contenant des granulations volumineuses et rapprochées.

6. Il n'y a pas de bâtonnets intracellulaires (Heidenhain), ni de granulations isolées. Si l'on veut rattacher la cellule rénale à la structure cellulaire en général, elle est réticulaire et granulaire.

7. Les cellules rénales épuisées par une sécrétion prolongée présentent une hauteur moindre et une bordure à striation extrêmement marquée.

Cellule rénale à l'état pathologique.

• Ainsi que ce titre l'indique, nous éliminons de notre sujet tout ce qui a trait aux lésions interstitielles et aux altérations glomérulaires. Cela indique encore que nous n'avons pas non plus l'intention de résoudre la question des néphrites. Tout ce que nous voulons approfondir, c'est le point suivant : une cellule rénale normale étant donnée, avec son réticulum et ses microsomes, que deviennent ces organes cellulaires à l'état pathologique ?

Les agents producteurs d'altérations rénales nous importent peu. Du reste, la possibilité de produire des lésions rénales par des micro-organismes, des agents

physiques ou chimiques, n'est plus à démontrer. Mais ce qui est beaucoup moins connu c'est : 1° le moment précis où l'on peut dire qu'il y a altération de la cellule rénale ; 2° la filiation des apparences morphologiques observées ; 3° l'instant à partir duquel la lésion cellulaire peut être considérée comme irréparable. Nous réserverons ce dernier point pour la fin de notre travail sur la dégénérescence des cellules glandulaires, étant donné qu'il a une portée très générale.

Nous commencerons par décrire les altérations que nous avons réalisées, puis nous nous attacherons à déterminer les conséquences logiques qui en découlent.

I. *Poisons minéraux et organiques.* — Nous avons intoxiqué des cobayes et des chats avec des sels de plomb, l'oxyde de carbone, le sulfhydrate d'ammoniaque, le phosphore, le sublimé, le cantharidate de potasse. Comme les modifications cellulaires constatées sont à peu près les mêmes, nous ne retiendrons que les trois derniers de ces agents.

Phosphore. — Nous ne nous occupons pas de la stéatose phosphorée et en général de tous les désordres organiques amenés par le phosphore. Tout cela a été très bien décrit et figuré par M. le P^r Cornil. Nous ne nous sommes servi du phosphore qu'en vue des lésions du début de la cellule rénale.

Nous avons intoxiqué une série de cinq cobayes avec des doses d'huile phosphorée à 1 pour 100, variant de 0^{gr},25 à 1 centimètre cube. Les deux derniers ont été intoxiqués par la voie gastrique ; les trois autres par la voie sous-cutanée. Les animaux ont été sacrifiés entre

la 4^e et la 6^e heure à partir de l'injection ; du reste ils étaient déjà à toute extrémité à ce moment-là, et auraient succombé spontanément si on avait tardé à les sacrifier.

Les fixations au liquide de Flemming, avec coloration des coupes à la fuchsine acide, montrent une énorme congestion rénale. Les cellules des tubes contournés présentent l'aspect suivant : dans la plupart des tubes elles sont légèrement augmentées de volume ; la bordure en brosse est conservée et présente une striation manifeste. Le réticulum cytoplasmique est tuméfié, épaissi, coloré en rose très pâle ; dans beaucoup de cellules il est rompu, déchiqueté. Dans l'intérieur d'un certain nombre de mailles, on voit une fine granulation, rose pâle. Les cellules des autres tubes contournés présentent une disparition complète du réticulum, dont on ne voit plus que quelques débris. Il existe en outre dans toute la cellule des granulations assez volumineuses peu colorées. Sur le nombre, il y en a quelques-unes plus vivement colorées.

Les colorations par le kernschwartz et la safranine confirment les résultats précédents. Elles permettent en outre de voir que le réseau nucléaire est conservé et que le nombre des granulations colorables par la safranine est plus considérable dans le noyau qu'à l'état normal.

Ainsi donc le phosphore donne dans les premières heures de l'intoxication de la tuméfaction du réticulum cytoplasmique avec apparition de fines granulations dans les mailles ; puis l'on observe l'état déchiqueté du réticulum et enfin sa disparition avec présence de grosses granulations en général mal colorées.

Sublimé. — Les animaux en expérience (cobayes,

lapins) ont reçu par la voie sous-cutanée de 30 à 40 milligrammes de sublimé fortement dilué dans l'eau distillée. Les animaux étaient dans le subcoma avant que vingt-quatre heures fussent passées à partir de l'injection. Une série de quatre cobayes a subi une intoxication subaiguë à la dose de 3 à 7 milligrammes par jour.

Dans l'intoxication aiguë, les fixations au formol, avec coloration des coupes à l'hématéine et à la fuchsine acide, montrent des cellules rénales augmentées de volume, avec un aspect général sombre dû à la présence de nombreuses granulations. Celles-ci sont disposées sans ordre, plus volumineuses et moins colorées qu'à l'état normal.

Les fixations au liquide de Flemming fournissent des renseignements plus complets. Les coupes colorées à la fuchsine acide montrent la disparition du réticulum cytoplasmique généralisée à tous les tubes contournés. Un certain nombre de cellules présente un aspect sombre, dû à la présence de nombreuses et fines granulations colorées en rose pâle. C'est le type prédominant de cellules. Les autres présentent des granulations moins nombreuses, mais plus colorées et plus volumineuses.

Le réseau nucléaire n'est pas visible. La safranine ne permet de colorer dans le noyau que quelques granulations disposées sans ordre. Par contre, il y a une quantité anormale de fines granulations colorables par la fuchsine acide.

Dans les intoxications subaiguës (animaux très amaigris, tués au bout de dix jours), on voit à côté de tubes contournés, en petit nombre, avec un réticulum cellu-

laire simplement tuméfié, d'autres en plus grand nombre, avec des cellules, dont le réticulum cytoplasmique, a disparu. Ces dernières cellules offrent un fond clair sur lequel se détachent de grosses granulations vivement colorées en rouge.

Pour résumer cette description, dans l'intoxication par le sublimé, la cellule rénale présente la disparition de son réticulum cytoplasmique, avec granulations peu colorables d'abord, qui augmentent de colorabilité et de volume, mais diminuent de nombre, à mesure que la lésion devient plus ancienne.

Cantharidate de potasse. — On connaît les belles recherches de M. le P^r Cornil (79) sur la néphrite cantharidienne. Nous avons employé ce toxique, dans le but d'étudier son action sur le réticulum cytoplasmique. Nous ne nous sommes pas occupé du glomérule ni des stades ultérieurs des altérations cellulaires, faits remarquablement exposés par M. Cornil.

En injectant 5 milligrammes de cantharidate de potasse à des cobayes et en les sacrifiant au bout de 20 à 35 minutes, voici ce que nous avons constaté (fixation au liquide de Flemming) : les cellules ne sont pas sensiblement augmentées de volume ; la bordure se présente sous forme d'une mince bande homogène. Le réticulum cytoplasmique est épais, empâté, mais ses mailles sont fermées et parfaitement conservées. Le contenu des mailles, au lieu d'être clair, hyalin comme à l'état normal, présente un aspect uniformément coloré en rose pâle par la fuchsine acide.

Dans d'autres tubes (sur la même coupe), le réticulum

est encore plus estompé, déchiqueté par endroits; dans l'intérieur d'un grand nombre de mailles on voit une grosse granulation vivement colorée en rouge par la fuchsine acide. A l'état normal, on n'arrive à déceler que quelques granulations fuchsinophiles dans les mailles et seulement après mordantage par le permanganate de potasse.

Les animaux intoxiqués avec 1 à 2 centigrammes de sel, tués entre 1 heure et 1 heure 20 après l'injection (ayant présenté des convulsions et du coma), montrent des cellules rénales avec une disparition presque complète de leurs contours. Elles sont en grande partie détachées, très tuméfiées et obstruent la lumière des tubes. Là où les cellules sont mieux conservées quant à leurs limites, elles présentent un fond coloré en rose sale, formé par des débris de réseau et une substance amorphe probablement de nature albuminoïde. Sur ce fond cellulaire sombre se détachent des granulations de toutes tailles vivement colorées en rouge.

Les noyaux, au lieu de présenter la teinte claire qu'ils ont normalement dans le procédé de la fuchsine acide, présentent un aspect rose pâle homogène; une seule grosse granulation est bien colorée; c'est le nucléole (paranucléine) qui a résisté. — La safranine en double coloration avec l'orange donne des détails intéressants sur l'état du noyau; en effet, dans presque tous les noyaux la chromatine n'est plus visible sous forme de granulations colorées par la safranine; cette dernière ne colore plus qu'une seule grosse granulation par noyau. Le reste du noyau est coloré d'une façon homogène en jaune, par l'orange.

Les cellules rénales du chat, qui sont très volumineuses, constituent un objet d'étude des plus favorables pour les premières altérations cellulaires du rein.

Nous avons injecté à des chats, par la voie sous-cutanée, de 3 à 10 centigrammes de cantharidate de potasse en solution; les animaux ont été sacrifiés entre une heure et quatre heures après l'injection.

Les cellules rénales d'un animal ayant reçu 4 centigrammes de cantharidate (tué à la 4^e heure) présentent les particularités suivantes : le réticulum moins coloré, plus empâté qu'à l'état normal, est néanmoins encore très net car il est plus résistant que chez le cobaye (fig. 7). On ne voit pas traces de granulations réticulaires. Dans les mailles, on voit deux ordres de granulations, mais qui ne coïncident pas en général dans une seule et même maille. La plupart de ces granulations sont très volumineuses, presque de petites vésicules, colorées très faiblement par la fuchsine acide; elles arrivent à remplir par endroits tout l'espace circonscrit par une maille.

Les autres granulations, très petites, vivement colorées en rouge sombre par la fuchsine acide, occupent aussi très nettement le centre d'une maille.

Sur un chat ayant reçu 8 centigrammes de cantharidate (sacrifié au bout de 30 minutes), nous avons pu nous assurer que les premières granulations qui apparaissent, ce sont les fines, vivement colorées. En outre, le réseau étant encore plus visible que lorsque l'animal a survécu quelques heures, on voit très nettement que les granulations sont comme auréolées, qu'elles occupent bien le centre d'une maille.

Ces fines granulations pathologiques paraissent presque noires à un examen superficiel. Les pièces étant fixées au liquide de Flemming, on pourrait croire qu'il s'agit de dégénérescence graisseuse au début. En examinant les granulations à de très forts grossissements, on se rend bien compte qu'elles sont colorées par la fuchsine acide. Comme contre-épreuve, les coupes provenant de la même série et examinées sans être colorées, ne présentent nullement de semblables granulations.

Les expériences au cantharidate de potasse prouvent donc que la première altération constatable dans les cellules rénales, c'est la tuméfaction du réseau, sa moindre colorabilité (du réseau et des microsomes réticulaires). Le contenu des mailles normalement hyalin se remplit d'une substance probablement albuminoïde, d'une teinte homogène rose pâle par la fuchsine acide. Puis apparaissent dans les mailles des granulations d'emblée bien colorées. Enfin à mesure que le réseau disparaît, les granulations augmentent de nombre et de dimensions. Quant au noyau, ses altérations sont parallèles à celles du cytoplasma au point de vue de la disparition du réseau et des granulations nucléaires normales.

II. *Toxines*. — Nous avons employé pour produire des altérations rénales de la toxine diphtérique très obligeamment mise à notre disposition par M. le Dr Achalme.

Nous avons également réalisé des altérations rénales avec la tuberculine. Nous retenons pour la description des lésions cellulaires ce dernier agent, parce qu'il nous a permis de réaliser des altérations rénales subaiguës.

On sait que Carrière (1897) a produit expérimentale-

ment des altérations rénales avec la tuberculine. Nous ne citons pas plus longuement l'intéressant travail de cet auteur, parce que, ainsi que nous avons déjà eu l'occasion de le dire, nous n'avons ici en vue que les modifications de la structure cellulaire.

Tuberculine. — Les échantillons de tuberculine diluée de l'Institut Pasteur que nous avons employés se sont montrés assez capricieux au point de vue des lésions rénales. Tantôt nous en avons obtenu de très marquées, tantôt les lésions rénales étaient minimales, tandis qu'il y avait une stéatose aiguë du foie.

Chez deux cobayes (14 centimètres cubes de tuberculine diluée injectés en 5 jours, animaux sacrifiés le sixième), nous avons obtenu des taches blanches à la surface des reins et sur toute l'épaisseur de la substance corticale; ces placards décolorés étaient séparés par des intervalles de substance corticale possédant sa coloration normale.

Nous avons fixé au liquide de Flemming les points correspondants aux placards blancs. Les coupes montrent que les cellules rénales sont remplies de volumineuses granulations fuchsinophiles, qui se détachent sur un fond absolument clair (fig. 6). Dans un petit nombre de cellules, on peut encore voir entre les granulations des débris de réseau, mais c'est l'exception.

Les noyaux présentent un réseau nettement visible; mais la fuchsine acide colore dans les mailles du réseau nucléaire une quantité anormale de granulations fuchsinophiles volumineuses.

Nous avons déjà dit en passant, à propos des poisons

minéraux, que tous les tubes contournés ne sont pas également atteints.

Pour la tuberculine, cela est encore plus vrai, puisque les coupes portant sur la portion de substance corticale qui sépare les placards blancs présentent des cellules rénales normales. Cette inégalité dans la répartition des lésions rénales par toxines a été bien mise en relief par Claude (97). Peut-être faudrait-il admettre que ce sont les cellules en activité qui sont le plus touchées (Charcot et Gombault, 81, Chauffard); mais si le fait est possible, il n'est pas encore prouvé.

Ce que nous voulons surtout retenir de ce type de gros rein blanc partiel, produit par la tuberculine, c'est que les cellules rénales qui correspondent à cette altération macroscopique présentent de grosses granulations fuchsinophiles, avec disparition du réseau cytoplasmique. Par contre, le réticulum nucléaire est conservé.

III. *Micro-organismes*. — Nous nous réservons de revenir ultérieurement (dans un travail en collaboration) sur les lésions de la cellule rénale produites par différents microbes virulents.

Ainsi que le fait est actuellement admis, la plupart des microbes agissent en grande partie par les toxines qu'ils ont fabriquées. Tel est en particulier le cas du bacille de Nicolaïer.

Tétanos. — Nous avons inoculé une série de cobayes, à la patte postérieure, avec quelques gouttes d'une culture tétanique que M. Achalme a eu l'obligeance de nous remettre. Les animaux succombaient en général le lendemain, après avoir présenté les symptômes tétaniques classiques.

Les coupes qui ont servi à notre description proviennent d'un cobaye qui a eu une incubation de vingt heures et qui a été tué six heures après le début des contractions, l'animal étant en état de mort imminente.

Les pièces ont été fixées au liquide de Flemming. Les colorations à la fuchsine acide montrent une congestion rénale énorme, qui n'a de comparable que celle que l'on observe dans les intoxications par le phosphore. Les cellules de tous les tubes contournés présentent un réseau déchiqueté à peine colorable.

Dans la majorité des cellules, il existe des granulations petites et grosses, ces dernières sensiblement plus nombreuses ; elles se colorent peu par la fuchsine acide et se détachent sur un fond faiblement teinté en rose pâle, formé par des débris de réseau et une substance albuminoïde homogène, que l'on rencontre dans la cellule rénale, dans presque tous les processus aigus au début.

Les noyaux présentent un réticulum en voie de disparition et de nombreuses granulations fuchsinophiles.

Ainsi donc, dans le tétanos, la cellule rénale présente une désagrégation de son réticulum cytoplasmique, avec formation de granulations peu colorables (tout au moins dans les premiers stades).

* * *

Nous pourrions multiplier les exemples d'altérations cellulaires rénales par poisons minéraux ou organiques, par toxines ou par microbes. Les faits dont nous sommes

déjà en possession et dont nous venons d'exposer une partie nous permettent de tirer des conclusions relativement au processus intime des lésions cellulaires du rein. D'autres expériences que nous avons faites sur le rein, en vue de l'étude de la réparation cellulaire, de même que les considérations générales sur la dégénérescence de la cellule, trouveront mieux leur place à la fin de ce travail, lorsque nous aurons exposé nos recherches sur le foie, l'estomac, la glande lacrymale.

Pour le moment nous nous contenterons de faire remarquer que si nous étions partis des fixateurs qui ne mettent en évidence que les granulations cellulaires normales (microsomes), le problème des altérations de la cellule rénale serait parfaitement insoluble. Pour ne prendre qu'un exemple, dans l'empoisonnement par le cantharidate de potasse, le formol montre des cellules tuméfiées contenant un grand nombre de fines granulations (surtout autour du noyau). Celles-ci sont vivement colorées pour la fuchsine acide et tout ce qui les distingue des granulations normales, c'est qu'au lieu d'être disposées en série linéaire, elles sont parsemées sans ordre dans l'intérieur de la cellule. Cette disposition ne nous rend nullement compte des premières phases du processus ni de la provenance des granulations.

De cette façon se trouve justifiée l'importance prépondérante que nous accordons à la structure fine normale de la cellule rénale pour l'interprétation des altérations expérimentales.

En effet, la notion du réticulum cytoplasmique, qui correspond à la structure réelle de la cellule rénale, per-

met de suivre pas à pas les modifications pathologiques. Or cette structure réelle est bien mise en évidence entre autres par l'alcool acétique chloroformé et surtout par le liquide de Flemming, lequel bien manié donne les meilleurs résultats. Après ce dernier mode de fixation, si avant de colorer par le procédé d'Altmann on n'a pas fait subir de mordantage spécial aux coupes (permanganate de potasse, alun de chrome), on peut s'en tenir en pratique à la notion du réticulum cytoplasmique ; les granulations réticulaires et quelques rares granulations safranophiles dans les mailles ne sont pas visibles sans artifices spéciaux.

Avec le réticulum pour point de départ tout écart du type morphologique normal devient l'évidence même.

Dans les expériences que nous relatons plus haut, nous avons pu voir que le premier degré de l'altération cellulaire, c'est la tuméfaction du réticulum cytoplasmique, qui se montre plus empâté, moins colorable qu'à l'état normal, comme estompé.

En même temps le contenu des mailles au lieu d'être parfaitement clair comme à l'état normal devient trouble et se colore uniformément en rose pâle par la fuchsine acide.

Puis, dans l'intérieur de chaque maille apparaît une granulation, tantôt peu, tantôt bien colorée suivant l'agent qui a produit l'altération rénale.

Le réseau commence à se déchiqueter et se présente sous forme de débris qui finissent par disparaître complètement. Enfin, si l'animal survit, les granulations semblent diminuer de nombre, mais elles augmentent de

volume et de colorabilité et finissent par se détacher sur un fond cellulaire absolument clair.

Pour résumer d'un mot toutes ces transformations du cytoplasma de la cellule rénale, nous dirons que si l'agent expérimental a été suffisamment intense, la cellule rénale de réticulaire est devenue granulaire. Il est évident qu'à cette nouvelle structure doivent correspondre de nouvelles propriétés et tout en faisant des réserves sur le rôle du glomérule, elle doit probablement contribuer au passage de l'albumine du sang dans les néphrites.

Quant au noyau dans les processus subaigus il garde son réseau de linine, ses granulations de chromatine, mais le nombre des granulations fuchsinophiles constatées dans le suc nucléaire est considérable. Or, normalement, sauf dans les fixations au sublimé (qui mettent en évidence la lanthanine de Martin Heidenhain), l'intervalle des mailles nucléaires est clair. Nous avons surtout pu voir cette modification particulière des noyaux dans les altérations rénales produites par la tuberculine. Cela justifie évidemment l'opinion de Vandervelde (97) sur l'indépendance du protoplasma et du noyau à l'état pathologique. Mais nous ferons remarquer que dans les processus très aigus (cantharidate de potasse), ou dans l'ischémie expérimentale, ainsi que nous aurons l'occasion de le dire plus tard, cette dissociation n'existe plus. Ainsi, dans l'intoxication par le cantharidate de potasse à dose minime, là où les lésions cytoplasmiques sont à leur maximum, le réseau nucléaire et la chromatine ont disparu; le noyau présente une apparence homogène et

on n'arrive plus à y colorer qu'une granulation volumineuse de paranucléine (nucléole).

En nous réservant de revenir sur les faits qui ont une portée générale, nous nous bornons pour le moment à formuler les conclusions suivantes sur les premiers stades de l'altération expérimentale des cellules des tubes contournés :

1° Le premier stade de l'altération de l'épithélium des tubes contournés, c'est la tuméfaction et la moindre colorabilité du réticulum cytoplasmique, avec état trouble du contenu des mailles ;

2° Apparition de granulations dans les mailles du réseau, peu ou facilement colorables suivant l'agent expérimental ;

3° État déchiqueté puis disparition du réticulum cytoplasmique ;

4° Les granulations augmentent de colorabilité et de volume, mais diminuent de nombre, dans les processus plus anciens. La structure du cytoplasma de la cellule est devenue granulaire ;

5° Les altérations du noyau sont parallèles à celles du cytoplasma dans les processus très aigus ; il y a dissociation dans les processus subaigus.

CONSTITUTION MORPHOLOGIQUE DE LA CELLULE HÉPATIQUE A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Cellule hépatique normale.

Les opinions formulées sur la structure fine de la cellule hépatique ne sont en général que l'application à un cas particulier de l'idée que chaque observateur s'est formée sur la structure du protoplasma en général.

Pflüger (69) décrit une structure fibrillaire de la cellule hépatique avec pénétration intracellulaire de fibres nerveuses; ce dernier point de sa description n'a pas été confirmé par les observateurs ultérieurs.

Kupffer (75), dans une étude générale sur le protoplasma des cellules animales, distingue dans la cellule hépatique une substance claire (paraplasma), à l'intérieur de laquelle se trouve un système de grains et de filaments (protoplasma).

Klein (78-79) décrit et figure dans la cellule hépatique un réseau cellulaire contenant dans ses mailles une substance hyaline. En outre, Klein admet que les réseaux de cellules voisines communiquent.

M. le P^r Ranvier (85) admet que la cellule hépatique fixée par l'acide osmique est constituée par un réticulum très délicat, avec des granulations aux points nodaux.

En outre, M. Ranvier indique que la réaction rouge brun du glycogène (en présence d'une solution iodo-iodurée) n'est produite que par la substance hyaline contenue dans les mailles du réseau.

Altmann, en appliquant au foie ses méthodes de fixation et de coloration, trouve dans la cellule hépatique comme dans d'autres cellules des granulations fuchsinophiles, sur la présence desquelles il a édifié sa théorie des bioblastes.

Browicz (97) donne une description très compliquée de la cellule hépatique. Pour lui, les capillaires biliaires parcourent la cellule hépatique jusqu'au noyau; les vacuoles de Kupffer ne représenteraient que les points nodaux des capillaires.

Schlatters (98) a fait une étude très complète sur la cellule hépatique du lapin. Les fixations étaient obtenues par le sublimé ou par le sublimé acétique picriqué. En combinant différents procédés de coloration, pour lesquels nous renvoyons à l'intéressant travail de l'auteur, il arrive aux conclusions suivantes : la cellule hépatique possède un réticulum (substance fondamentale) qui divise tout le corps cellulaire en lobules à disposition radiée. Le réticulum contient deux types de granulations : les unes grosses, colorables par l'éosine, les autres très fines mises en évidence par la vésuvine. Le contenu des mailles est clair. Les pièces fixées et colorées par le procédé d'Altmann ne montrent pas les mailles cellulaires, mais de nombreuses granulations fuchsinophiles.

En faisant abstraction de la description de Browicz, qui n'a pas été confirmée jusqu'à présent, on peut résu-

mer de la façon suivante les opinions des auteurs sur la structure de la cellule hépatique : pour les uns (la majorité), le cytoplasma de la cellule hépatique a une structure réticulée ; pour Altmann cette structure est granulaire ; enfin pour Flemming, la structure de la cellule hépatique de la grenouille est filaire. En d'autres termes, pour la structure de la cellule hépatique comme pour celle du protoplasma en général, nous nous trouvons encore en présence d'opinions contradictoires.

RECHERCHES PERSONNELLES. — D'après la règle que nous nous sommes imposée de ne jamais entreprendre l'étude des altérations d'un organe, sans nous être parfaitement rendu compte de la structure cellulaire normale de cet organe, nous avons étudié la cellule hépatique sur un certain nombre d'animaux.

Nos recherches ont porté sur le foie du cobaye, du lapin, du chien, du chat. Quoiqu'ayant étudié le foie des amphibiens et en particulier de la salamandre, nous ne jugeons pas nécessaire d'en faire l'exposé ici, étant donné que ces faits ne nous sont d'aucune utilité pour la dégénérescence cellulaire du foie.

Cobaye. *Fixation au liquide de Flemming.* — Le tissu hépatique se laisse très difficilement imprégner par le liquide de Flemming ; aussi, doit-on plonger dans de grandes quantités de fixateur des morceaux de tissu d'une épaisseur minime, presque transparents ; à défaut de ces précautions on obtient de mauvaises fixations.

Les coupes très minces de foie de cobaye colorées au kernschwartz et à la safranine montrent un réticulum coloré en gris par le kernschwartz, à mailles serrées. En

général ces mailles n'arrivent pas à mesurer 2 μ . Elles sont orientées en série plus ou moins radiée du noyau vers la périphérie. A part une collerette très régulière, formée par la rangée de mailles qui entoure immédiatement le noyau, on peut dire que leur disposition n'a rien de fixe. Leur forme générale est ovale ou polyédrique; la substance contenue dans l'intérieur des mailles est absolument claire, hyaline.

Dans le noyau, le kernschwartz colore en gris pâle un réseau de linine, qui présente des épaisissements nodaux colorés en gris plus foncé. Le réseau de linine supporte de nombreuses granulations de toutes tailles, colorées en rouge vif par la safranine. En général il y a par coupe de noyau un ou deux très volumineux amas de substance colorable par la safranine.

Les colorations par la fuchsine acide suivie de décoloration par l'acide picrique montrent comme le procédé précédent un réticulum cytoplasmique mais coloré en rose et pas d'autres détails.

Nous avons également mordancé les coupes à l'alun de chrome, ainsi que nous l'avons fait pour le rein. En colorant ainsi à la fuchsine acide, suivie de décoloration par l'acide picrique, on voit d'une façon évidente que le réticulum cytoplasmique a une structure granulaire. En effet à chaque point nodal il existe une granulation et il y en a de plus fines le long du réseau.

Le réticulum et les microsomes du cytoplasma hépatique n'ont pas d'affinité pour les couleurs basiques d'aniline; le bleu de méthylène ne s'y fixe pas du tout.

Avec un mélange de fuchsine basique et de vert de

méthyle, on arrive à obtenir d'assez belles colorations du réticulum cytoplasmique si on a préalablement mordancé les coupes au tanin. Rawitz a en effet remarqué que ce mordantage spécial a la propriété de transformer les colorants nucléaires en colorants protoplasmiques.

En technique courante, on peut se borner soit à la double coloration par le kernschwartz et la safranine, soit au procédé de coloration d'Altmann avec la légère modification que nous indiquons (mordantage à l'alun de chrome).

Fixation au sublimé acétique. — Les fixateurs à base de sublimé rendent les tissus cassants, quelles que soient les précautions prises. C'est un inconvénient minime lorsqu'on veut faire des coupes de moyenne épaisseur; il n'en est plus de même si l'on désire obtenir des coupes très fines.

Quoi qu'il en soit, voici ce qu'il permet de voir dans la cellule hépatique du cobaye: sur les coupes colorées par l'hématéine et la fuchsine acide, la chromatine des noyaux seule se colore en violet. A la périphérie de la cellule et autour du noyau on voit une rangée discontinue de granulations volumineuses, colorées en rouge vif par la fuchsine acide. Dans le reste du protoplasma cellulaire qui est absolument clair, on ne voit dans la plupart des cellules que quelques filaments colorés en rose pâle. Dans les cellules bien conservées, on voit très nettement que les filaments sont disposés en réseau, circonscrivant des mailles polyédriques, irrégulières, à contenu hyalin. On se rend en outre bien compte que ce réseau est constitué par une grande quantité de fines granulations, disposées en série linéaire.

Fixations à l'alcool acétique chloroformé (liquide de Carnoy-Van Gehuchten). — Sur les coupes colorées à la fuchsine acide (décoloration rapide par l'acide picrique), les résultats sont comparables à ceux que l'on obtient avec les fixateurs à base de sublimé. La disposition des grosses granulations fuchsinophiles à la périphérie de la cellule et autour du noyau est la même. On voit de plus une ou deux travées très épaisses, qui réunissent le noyau à la périphérie cellulaire; dans l'intérieur de ces travées, il existe de grosses granulations fuchsinophiles.

Le reste du corps cellulaire présente un réticulum cytoplasmique beaucoup mieux fixé que par le sublimé. La constitution granulaire du réticulum est absolument évidente, car dans son épaisseur se trouvent incluses de très fins microsomes colorés plus vivement que le réseau lui-même. Les microsomes situés aux points nodaux sont toujours plus volumineux que ceux du reste du réseau; ils sont moins volumineux que ceux de la périphérie de la cellule.

Il nous reste à établir la topographie de ces dernières granulations de même que de celles qui entourent le noyau. Sur les préparations provenant de foies fixés par l'alcool acétique chloroformé, on se rend nettement compte que ces granulations se trouvent d'une part à la rencontre du réseau avec la périphérie cellulaire condensée (car il n'y a pas de membrane), de l'autre, aux points de rencontre de ce même réseau avec la membrane du noyau.

Le *formol* constitue pour le foie un très mauvais procédé de fixation. Il n'en est pas de même pour d'autres

tissus et nous l'avons employé avec d'excellents résultats pour la fixation de la muqueuse gastrique ou pour les microsomes des cellules rénales. Cela prouve tout simplement qu'un seul et même procédé ne convient pas pour la fixation de tous les tissus.

Dans la cellule hépatique normale, tout ce que le formol permet de constater, c'est la présence de grosses granulations fuchsinophiles disséminées un peu partout; aucun autre détail n'est mis en évidence.

L'alcool absolu, l'acide osmique à 1 pour 100, le liquide de Müller, le sublimé picriqué, le liquide de Zenker, donnent soit des résultats semblables, soit inférieurs à ceux que l'on obtient par l'emploi des trois premiers fixateurs dont nous venons d'étudier l'action sur la cellule hépatique. Nous retiendrons donc comme fixateurs capables de mettre en évidence à peu près tout ce qu'il est possible de voir dans la structure fine de la cellule hépatique : le liquide de Flemming, le sublimé acétique, l'alcool acétique chloroformé.

Lapin. — Les fixations au liquide de Flemming, au sublimé, à l'alcool acétique chloroformé, donnent des résultats concordants dans l'étude de la cellule hépatique du lapin.

Le réticulum cytoplasmique est d'une ténuité extrême. Les mailles déterminées par le réseau ont des dimensions plus considérables que chez le cobaye; elles ont de 3 à 4 μ .

Les granulations nodales sont volumineuses et le long du réseau il existe des granulations de toutes tailles, quelques-unes très développées. Le noyau est

réuni à la périphérie cellulaire par quelques travées cytoplasmiques qui s'y rendent par le chemin le plus court; elles sont plus épaisses que chez le cobaye; c'est du reste dans l'épaisseur de ces travées dont le double contour est très net, que se trouvent les granulations les plus volumineuses.

Tous ces éléments du réseau et le réseau lui-même se colorent très bien par la fuchsine acide. On ne voit pas de granulations dans les espaces clairs circonscrits par les mailles; les granulations réticulaires empiètent plus ou moins sur ces espaces, sans jamais être complètement indépendantes du réseau.

On voit par cet aperçu que la description donnée par Schlatters de la structure fine de la cellule hépatique du lapin est parfaitement exacte et concorde avec ce que nous avons pu voir nous-mêmes. Le fait énoncé par Schlatters, c'est-à-dire l'existence de grosses granulations réticulaires colorables par l'éosine et fines colorables par le vésuvine, est encore exact. Mais la fuchsine acide colore également bien les grosses granulations et très peu les fines, tout en montrant bien la disposition générale du réseau. En pratique et notamment pour les pièces pathologiques, on pourra donc s'en tenir au procédé si simple de coloration par la fuchsine acide.

Chat. — A première vue et sur les coupes un peu épaisses, les cellules hépatiques du chat semblent exclusivement constituées par de volumineuses granulations fuchsinophiles, confluentes, donnant à la cellule un aspect général sombre.

Les coupes fines permettent de se rendre très nette-

ment compte que la cellule hépatique du chat est constituée sur le même type que celle du cobaye et du lapin. Le réticulum cytoplasmique à mailles polygonaux est net. Les granulations réticulaires sont très volumineuses. De plus, elles sont tellement serrées les unes contre les autres que la structure réticulaire de la cellule n'est évidente que là où les granulations sont moins confluentes.

Chien. — La description que nous venons de donner de la cellule hépatique du chat est applicable en tous points au chien. Même structure fondamentale réticulaire, même confluence des granulations au point de masquer le réseau, qui néanmoins est nettement visible sur les coupes minces (fig. 13).

Nous devons également mentionner qu'un certain degré d'infiltration graisseuse de la cellule hépatique est la règle (ainsi qu'on le sait) chez le chat et chez le chien. Les fixations au liquide de Flemming la mettent facilement en évidence.

*
* *

Ainsi qu'on a pu le voir par le rapide aperçu que nous venons de donner sur la structure fine du cytoplasma de la cellule hépatique chez les animaux de laboratoire, il serait exagéré de se rattacher pour cette structure soit à la théorie granulaire, soit exclusivement à la théorie réticulaire, soit à la théorie filaire.

Le cobaye, le lapin, le chien et le chat ont une cellule hépatique dont la structure fondamentale est réticulaire

avec des granulations (microsomes) plus ou moins volumineuses suivant l'espèce, granulations qui font partie intégrante du réticulum cytoplasmique.

Cellule hépatique à l'état pathologique.

Nous répétons pour le foie ce que nous avons dit pour le rein, c'est-à-dire que nous ne voulons nous occuper que de la structure de la cellule hépatique, lorsque celle-ci a été altérée dans sa constitution morphologique par un agent expérimental quelconque. Par conséquent, nous éliminons de notre cadre tout ce qui a trait à la topographie lobulaire et aux lésions interstitielles.

Dépuis plus de deux ans que nous réalisons des lésions cellulaires expérimentales pour étudier la constitution des cellules à l'état pathologique, nous avons utilisé pour le rein, comme pour le foie, de nombreux agents.

Nous retiendrons pour la description ceux qui nous ont donné les résultats les plus nets : comme poisons minéraux ou organiques le sublimé et le cantharidate de potasse ; comme toxines, la toxine diphtérique ; le bacille de Nicolaïer nous a servi comme microbe d'expérimentation. Enfin, un gros foyer de tuberculose hépatique chez un cobaye nous a permis d'étudier dans son voisinage les altérations chroniques de la cellule hépatique.

Sublimé. — Nous avons réalisé sur le cobaye des intoxi-

cations aiguës et subaiguës par le sublimé. A dose proportionnelle à son poids, le cobaye nous a toujours semblé plus résistant vis-à-vis des agents toxiques que le lapin ; aussi est-il préférable de s'adresser au premier de ces animaux. Nous avons intoxiqué par la voie sous-cutanée une série de 6 cobayes, avec des doses de sublimé variant entre 20 et 40 milligrammes ; les animaux ont été sacrifiés 18 à 24 heures après l'injection.

Une autre série de 4 animaux a été intoxiquée avec des doses quotidiennes de 2 à 6 milligrammes ; ils ont été sacrifiés du 6^e au 10^e jour. Les animaux étaient d'une maigreur extrême.

Les cellules hépatiques des cobayes ayant subi une intoxication aiguë présentent sur les coupes colorées à la fuchsine acide (fixation au liquide de Flemming) des granulations fuchsinophiles de toutes tailles, en général volumineuses. Elles se détachent sur un fond homogène de couleur rose pâle. Il n'existe pas traces de réticulum cytoplasmique dans la majorité des cellules ; là où le réseau est encore reconnaissable, il se présente sous forme de débris visibles entre les granulations.

Les noyaux ne présentent plus leur disposition normale ; le réticulum nucléaire n'est pas visible ; par contre, on voit un nombre considérable de fines granulations prenant la fuchsine acide.

Les renseignements fournis par l'examen de coupes, provenant de foies fixés par l'alcool acétique chloroformé, concordent avec ceux que donne le liquide de Flemming.

Les quatre cobayes intoxiqués d'une façon plus lente

présentent beaucoup moins de modifications de leurs cellules hépatiques. Le réticulum est, en effet, parfaitement visible dans toutes les cellules ; il est seulement plus empâté, plus épais qu'à l'état normal ; cette tuméfaction du réseau a pour résultat de rendre apparentes les granulations nodales sans l'emploi d'aucun mordant spécial, qui est nécessaire à l'état normal après les fixations au liquide de Flemming.

Beaucoup de cellules présentent de grosses vacuoles, à contenu clair, de dimensions supérieures à celles d'un noyau. Ces vacuoles parfaitement circulaires sont formées par une perte de substance aux dépens du réseau.

L'intoxication lente par le sublimé donne par conséquent une simple tuméfaction du réseau avec formation de grosses vacuoles dans beaucoup de cellules.

Dans l'intoxication aiguë, le réticulum cytoplasmique disparaît ; les cellules sont infiltrées de granulations fuchsinophiles volumineuses.

Cantharidate de potasse. — Nous avons examiné méthodiquement le foie de tous les cobayes, auxquels nous avons injecté du cantharidate de potasse en vue de l'étude des lésions cellulaires rénales. Nous n'avons pas poursuivi cette étude sur le foie des chats intoxiqués dans les mêmes conditions.

Les cobayes qui ont survécu plus de 2 heures (et cette survie n'est possible que si on n'a pas dépassé 5 milligrammes de toxiques) ont tous présenté des lésions hépatiques.

Voici ce que nous avons constaté dans quatre cas : la

congestion hépatique est énorme ; chaque cellule est comme dissociée par des globules rouges.

Là où la congestion est moindre, les cellules hépatiques fixées au liquide de Flemming ont des dimensions considérables ; leur réticulum est épaissi, les mailles sont très distendues, mais leur contenu est clair.

Dans d'autres points, les cellules présentent les mêmes caractères, mais en outre une partie de leurs mailles contient une substance homogène, probablement de nature albuminoïde, colorée en rose pâle par la fuchsine acide. Le réticulum cytoplasmique n'est plus visible dans ces points ; il est net dans le reste de la cellule.

Enfin, dans les endroits où la congestion est à son maximum (au milieu comme à la périphérie des lobules), les cellules hépatiques présentent les deux aspects suivants : elles sont très volumineuses, arrondies, et elles sont remplies dans toute leur étendue par cette substance probablement albuminoïde, colorée en rose assez foncé par la fuchsine acide. Sur ce fond homogène, il existe de grosses granulations qui tranchent par leur coloration rouge vif. Ces granulations, en général peu nombreuses, siègent surtout à la périphérie de la cellule (fig. 15).

Le second aspect que présentent les cellules hépatiques, c'est que le fond homogène, sans traces de réticulum comme dans le cas précédent, au lieu d'être coloré, n'a presque pas d'affinité pour la fuchsine acide ; les grosses granulations se détachent sur un fond presque clair.

Le noyau comme le cytoplasma présente un aspect

homogène ; quelques granulations fuchsinophiles tranchent sur ce fond nucléaire rose pâle.

Ainsi, le cantharidate de potasse amène de grosses altérations de la cellule hépatique, si l'animal a vécu plus de deux heures. Ces altérations consistent d'abord en épaissement, en tuméfaction du réseau, avec élargissement des mailles. Puis la cellule est envahie par une substance albuminoïde qui remplit les mailles. A ce moment le réticulum cytoplasmique a complètement disparu. Ensuite apparaissent de grosses granulations vivement colorées par la fuchsine acide.

Il n'est possible de se rendre compte des modifications subies par la cellule hépatique sous l'influence du cantharidate qu'en employant les fixateurs qui mettent en évidence la structure réelle de la cellule hépatique. Ainsi, en fixant au formol à 10 pour 100 ces foies pathologiques, tout ce que l'on peut voir, c'est que les cellules hépatiques présentent de très nombreuses granulations fuchsinophiles et c'est tout, le réseau cytoplasmique n'étant pas mis en évidence par ce procédé de fixation.

Tétanos. — Nous avons utilisé pour l'étude du foie les mêmes cobayes qui nous ont servi pour l'étude du rein. Aussi, pour éviter des répétitions, nous nous en rapportons à ce que nous avons dit au chapitre du rein, sur les conditions de l'expérience.

Foie de coloration très foncée, de consistance molle, presque diffluent.

Les fixations au liquide de Flemming montrent comme dans le rein une dilatation très considérable des capillaires par des globules rouges.

Une grande partie des cellules hépatiques présente un réticulum très net. Le reste présente deux ordres différents de modifications. Les unes présentent des vacuoles ; celles-ci circulaires ou ovoïdes, très volumineuses pour la plupart, présentent un fond hyalin, sur lequel se détachent quelques filaments bien colorés par la fuchsine acide. On peut nettement suivre la formation de ces vacuoles. En effet, certaines cellules présentent un réticulum manifeste, qui, dans une portion de son étendue, ne prend plus la fuchsine acide et tranche sur le reste du réseau bien coloré. Dans d'autres cellules, ces portions non colorées de réticulum sont en voie de fragmentation ; enfin, comme terme ultime, on constate la vacuole, avec une circonférence parfaitement limitée.

A côté de cette altération vacuolaire, il existe d'autres cellules dans lesquelles on ne voit pas de réticulum ; elles sont remplies de gros blocs, colorés en rose pâle, d'aspect homogène sur lesquels se détachent de fines granulations colorées en rouge vif par la fuchsine acide.

Les noyaux présentent leur structure normale, sauf dans cette dernière catégorie d'altérations cellulaires ; ici les noyaux présentent une quantité anormale de fines granulations fuchsinophiles.

Le tétanos semble donc amener des altérations hépatiques moins intenses que les altérations cellulaires du rein. Ces altérations se traduisent soit par une nécrose partielle du réticulum cytoplasmique se traduisant par la formation de vacuoles, soit (dans un petit nombre de cellules) par la disparition du réticulum cytoplasmique ;

dans ce dernier cas, il se forme de fines granulations fuchsinophiles.

Toxine diphtérique. — Nous devons à l'extrême obligeance de M. Achalme un échantillon très virulent de bacille de Loëffler. N'ayant pas eu de ballon de Fernbach à notre disposition, nous l'avons ensemencé sur bouillon dans des matras à fond très large. Du 30° au 35° jour, nous avons filtré le liquide sur bougie de porcelaine ; il était alcalin.

Avec ce liquide, nous avons injecté sous la peau de la cuisse une série de six cobayes. Pour obtenir une survie de quelques jours des animaux, nous leur avons injecté seulement 1/2 centimètre cube de bouillon filtré, pendant 3 jours. Les animaux, qui avaient un œdème considérable au point d'inoculation et qui faisaient la boule, ont été sacrifiés du 3° au 4° jour qui a suivi la première injection.

Les fixations au liquide de Flemming montrent les modifications suivantes des cellules hépatiques : sur les coupes colorées à la fuchsine acide, il n'est pas possible de trouver un lobule pourvu de cellules dont le réticulum cytoplasmique soit conservé.

En outre, les cellules se présentent sous deux principaux aspects.

Les unes sont tuméfiées, à contours arrondis ; à première vue, on croirait qu'elles sont constituées par une substance homogène, colorée en rose pâle, donnant à chaque cellule l'aspect d'un bloc sans structure aucune. En analysant davantage, on se rend compte que la cellule est infiltrée d'une quantité énorme de très fines granulations, ayant peu d'affinité pour la fuchsine acide.

D'autres cellules, aussi tuméfiées que les premières, présentent un aspect général clair. Comme dans les premières, le réticulum cytoplasmique n'existe plus. Mais de plus, la substance finement granuleuse, qui infiltre la cellule comme dans le cas précédent, ne se colore plus du tout par la fuchsine acide.

Les noyaux présentent un aspect homogène, sur lequel tranchent d'assez nombreuses granulations bien colorées par la fuchsine.

La toxine diphtérique donne donc des lésions assez particulières de la cellule hépatique. Tandis que dans les intoxications précédentes, nous avons toujours vu la disparition du réticulum cytoplasmique s'accompagner de la formation de granulations ayant une grande affinité pour les couleurs d'aniline acides, ici ce qui prédomine, c'est outre la disparition du réticulum, une sorte de coagulation. Les cellules présentent en effet un aspect vitreux.

Altération chronique de la cellule hépatique. — Il est difficile d'obtenir des lésions chroniques de la cellule hépatique, sans compromettre trop tôt au gré de l'expérimentateur la vie des animaux. Ayant sacrifié un cobaye que nous voulions utiliser pour des recherches d'histologie normale, nous avons trouvé dans son foie un foyer de tuberculose chronique gros comme une noisette. Il était entouré par une zone fibreuse. Les coupes faites au niveau de la zone fibreuse et de la zone hépatique adjacente nous ont montré les détails suivants. La pièce avait été fixée au liquide de Flemming. Les colorations à la fuchsine acide montrent que les cellules éloignées de la zone fibreuse sont absolument normales.

Celles qui sont au contact de la zone fibreuse, comprises entre les dernières bandes de sclérose, offrent l'aspect suivant : elles sont de petite taille. Il n'y a pas traces de réticulum cytoplasmique dans la plupart de ses cellules. Dans quelques-unes, on voit encore quelques filaments, vestiges du réseau (fig. 14).

Sur ce fond cellulaire clair se détachent des granulations peu nombreuses, de très grosse taille, vivement colorées en rouge par la fuchsine acide.

Ces mêmes granulations se colorent bien par la safranine, dans le procédé safranine orange.

Ainsi donc, la cellule hépatique, dont la vitalité a été compromise par suite du voisinage de bandes de sclérose, perd son réticulum cytoplasmique et présente de grosses granulations fuchsinophiles ; de réticulaire qu'elle était à l'état normal, la cellule est devenue granulaire.

*
* *

En étudiant l'effet d'agents toxiques en somme très différents sur la cellule hépatique, on se rend compte que le fait capital, c'est la disparition du réticulum cytoplasmique, si l'agent expérimental a été suffisamment intense.

Comme remarque générale, on peut dire que la cellule hépatique est plus résistante vis-à-vis des substances toxiques ou infectieuses que la cellule rénale ; et à dose égale, il faut plus de temps pour que la cellule hépatique présente des modifications appréciables tandis que la cellule rénale est déjà profondément altérée.

Il est difficile de donner un tableau d'ensemble des altérations hépatiques, étant donné qu'elles sont assez variables suivant l'agent causal. Il faut évidemment ranger à part les altérations produites par la toxine diphthérique, qui amène une sorte de coagulation, de vitrification de la cellule. Néanmoins, ce que cette lésion a de commun avec celle produite par d'autres agents, c'est la disparition du réticulum cytoplasmique et c'est là le fait le plus important à notre point de vue.

Pour les autres poisons minéraux ou organiques, les choses se passent autrement. Le réticulum s'empâte, se tuméfie, les mailles cellulaires sont distendues. Puis celles-ci sont envahies par une substance homogène, probablement de nature albuminoïde, dans laquelle se différencient des granulations vivement colorées par la fuchsine acide. A ce moment il n'y a plus traces de réticulum cytoplasmique. — Cette même disparition du réseau s'observe dans le processus chronique.

En ce qui concerne l'origine des granulations pathologiques, nous serons beaucoup moins affirmatif que pour le rein : la cellule rénale du chat nous avait permis de suivre pas à pas la formation des granulations ; nous n'en dirons pas autant pour le rein.

De toutes façons dans les processus toxiques, quelles que soient les phases antérieures par lesquelles a passé la cellule hépatique, l'aboutissant c'est que le réticulum cytoplasmique disparaît ; c'est là le point que nous nous sommes attachés à mettre en relief.

STRUCTURE FINE DES CELLULES PRINCIPALES ET DE BORDURE DE L'ESTOMAC, A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE.

L'épithélium de surface et les cellules pyloriques ne nous ayant pas fourni de modifications pathologiques nettes nous les éliminons du cadre de ce travail.

Cellule principale à l'état normal. — L'étude des cellules glandulaires à l'état de repos et à l'état d'activité est des plus intéressantes en elle-même ; en effet, c'est par une semblable étude qu'on pénètre davantage le mécanisme intime de la sécrétion en général.

De plus, les cellules glandulaires présentent pendant les différentes phases de la sécrétion des modifications morphologiques tellement considérables qu'il est absolument nécessaire de connaître ces cellules sous tous leurs aspects, avant d'entreprendre l'étude de leurs changements à l'état pathologique. Tel est en particulier le cas pour les cellules principales de l'estomac.

C'est Heidenhain (70) qui le premier a établi l'existence de deux sortes de cellules dans la muqueuse stomacale.

Tout ce que cet auteur a dit sur la topographie de ces deux espèces de cellules dans le tube glandulaire est parfaitement exact et de notion courante actuellement.

D'après Heidenhain, les cellules principales (terme qu'il a créé et que tout le monde a adopté) se présentent chez le chien qui a jeûné de 3 à 5 jours, sous la forme d'éléments cylindriques ou cubiques, à protoplasma clair ou très faiblement granuleux.

A partir de la première heure qui suit l'ingestion des aliments, Heidenhain constate que les cellules principales augmentent de volume et se remplissent de granulations qui se colorent d'une façon intense par le bleu d'aniline. Ces modifications arrivent à leur maximum vers la quatrième heure. A partir de la quatrième ou cinquième heure, les cellules principales diminuent de volume, tout en restant troubles et fortement colorables. Enfin, à partir de la huitième heure en moyenne, elles redeviennent claires, augmentent de volume et se rapprochent de l'apparence qu'elles présentent à l'état de jeûne.

Avec Klein (79), on commence à voir un peu plus clair dans la structure du corps cellulaire des cellules principales; cet auteur y décrit en effet un réticulum à mailles serrées, occupant toute la surface de la cellule. Pendant la digestion, les dimensions de ces mailles sont augmentées.

Langley (79, 82) confirme l'existence du réticulum décrit par Klein. De plus, il donne la description suivante de la cellule principale aux différents moments de son activité : le réticulum donne naissance à une substance hyaline contenue dans ses mailles. Dans l'intérieur de cette substance hyaline apparaissent les grains de pepsinogène. Pendant l'état de jeûne, ces grains sont uniformément répartis dans toute la cellule. Pendant

la digestion, au contraire, les cellules principales présentent une zone externe claire ayant expulsé ses granulations vers l'intérieur et une zone interne contenant de grosses granulations de pepsinogène. Un fait important au point de vue histologique et que nous voulons retenir pour la discussion des fixateurs à la fin de ce travail, c'est que Langley a pu constater cette apparence non seulement sur des coupes, mais encore à l'état frais dans du sérum iodé. Il figure du reste cette apparence dans une planche de son remarquable travail.

Les travaux ultérieurs n'ont pas ajouté de notion nouvelle aux faits constatés par Langley.

Il faut en arriver à Bensley (96) pour trouver de nouveaux détails sur la structure des cellules principales. Cet auteur, dans une note préliminaire parue dans *Proceedings of Canadian Institute*, 1896, p. 11 (dont nous n'avons eu connaissance qu'en corrigeant les épreuves de notre travail paru dans les *Archives d'anatomie microscopique*, sept. 1899), décrit une apparence fibrillaire de la portion externe des cellules principales pendant la digestion. Il figure cette apparence dans un travail accompagné d'une planche paru en décembre 1898 (*Quarterly journal of microscop. sc.*, tome 41, p. 361). Nous citerons assez longuement l'important travail de cet auteur, car nous ne sommes pas d'accord avec lui sur l'interprétation des apparences observées et sur quelques points de détail concernant les transformations subies par les grains de ferment.

Bensley indique que pendant la digestion les cellules principales présentent dans leur portion externe

une substance qui présente les réactions colorantes de la nucléine (affinité pour l'hématoxyline, la safranine, etc.). En outre, cette substance présente tous les caractères assignés aux prozymogène par Macallum (97) dans le pancréas.

La portion interne de la cellule contient de grosses granulations (zymogène). Le violet de gentiane colore d'une façon métachromatique le zymogène (en violet foncé) et le prozymogène (en violet pâle). D'après Bensley, l'apparence fibrillaire présentée par la portion externe des cellules principales est adventice et n'a pas d'importance par elle-même; à mesure, dit-il, que les granulations disparaissent de la portion externe de la cellule, les intervalles qui en résultent ont pour effet de donner en coupe optique l'impression de barres longitudinales. Quant au réticulum de la portion interne des cellules principales, ce n'est pas un véritable réseau, mais l'expression optique du fait que les granulations occupent de petits espaces et sont séparées les unes des autres par le protoplasma cellulaire.

RECHERCHES PERSONNELLES. — L'animal de choix pour l'étude des cellules principales et de la muqueuse gastrique en général, c'est le chien. En effet, l'estomac se vide assez vite, ce qui est une bonne condition pour l'examen des modifications cellulaires. Au contraire, à l'ouverture de l'estomac des chats, on trouve souvent au bout de 12 heures des aliments à peine modifiés. Quant au lapin et au cobaye, leur estomac est toujours rempli d'aliments et ils y séjournent encore plus longtemps.

Nous avons sacrifié un grand nombre de chiens, soit à différentes heures de la digestion, soit après plusieurs jours de jeûne, soit après l'administration de pilocarpine. Nous prendrons comme type de description la cellule principale entre la 5^e et la 8^e heure de la digestion. D'après tout ce que nous avons pu voir, nous considérons que c'est à ce moment-là que la cellule se charge de nouveau en grains de ferment. Nous pensons du reste faire ressortir ce fait de notre description morphologique de la cellule principale aux différents stades de la sécrétion.

Cellule principale entre la 5^e et la 8^e heure de digestion.

— Nous entendons par ce titre l'étude de la cellule principale sur des animaux tués 5 à 8 heures après l'ingestion d'un repas mixte (pain, viande et eau).

Le liquide de Flemming ne rend pas les mêmes services pour l'estomac que pour d'autres tissus. Il gonfle les réseaux cellulaires et fait prendre aux granulations des colorations peu électives.

Les différents fixateurs à base de sublimé fixent très bien les cellules stomacales, mais ils ne permettent pas de faire des coupes suffisamment minces.

Le formol à 10 pour 100 constitue un bon fixateur, permettant de faire des coupes très minces et d'employer tous les colorants.

Une muqueuse stomacale de chien sacrifié vers la 6^e heure de la digestion présente sur les coupes l'aspect suivant relativement aux cellules principales : celles-ci sont petites ; sur des préparations simplement colorées à l'hématéine, elles présentent une portion basale sombre

et une portion interne, regardant la lumière glandulaire, d'apparence claire. Un grossissement de 1 000 diamètres permet de voir les détails suivants : la portion interne, claire, présente un réticulum cytoplasmique, coloré en bleu pâle par l'hématéine. Aux points nodaux se trouvent des granulations colorées en bleu plus foncé. Le réseau détermine la formation de mailles dont les dimensions ne dépassent pas 2 μ .

La portion basale de la cellule est décomposable en un feutrage de filaments colorés en bleu foncé par l'hématéine. Sur des coupes de 4 μ , le feutrage est déjà tellement serré qu'on a de la peine à distinguer la structure filamenteuse. Sur des coupes de 2 μ , on voit avec la plus grande netteté des filaments indépendants, à contour sinueux, mais dont la direction générale est sensiblement parallèle au grand axe de la cellule. Du côté de la portion interne de la cellule, les filaments se terminent par une extrémité effilée qui se continue d'une façon très manifeste avec l'un des traits réticulaires de la portion claire de la cellule.

Les préparations colorées par l'hématéine et ensuite par le procédé d'Altmann montrent d'autres détails intéressants. Au niveau de la portion basale de la cellule, on voit entre les filaments colorés en bleu par l'hématéine des chaînettes de fines granulations vivement colorées par la fuchsine acide. Ces chaînettes occupent la place d'un filament, dont elles dessinent le trajet. Les traînées de fines granulations acidophiles empiètent sur la portion claire de la cellule. A ce niveau, on se rend compte avec la plus grande évidence qu'elles suivent le

trajet des traits réticulaires et en particulier des traits longitudinaux tout en se continuant par leur portion externe dans la zone basale de la cellule. Parfois on voit une chaînette de fines granulations qui parcourt la cellule dans toute sa hauteur. On comprendra beaucoup mieux cette apparence des chaînettes, en se reportant à la figure que nous donnons d'une cellule principale entre la 5^e et la 8^e heure de la digestion (fig. 11).

A mesure qu'on se rapproche de la lumière glandulaire, les granulations deviennent plus volumineuses et s'isolent de la chaînette. Parfois, on voit une granulation assez volumineuse, colorée en rouge par la fuchsine acide, située au centre d'une maille ; mais c'est l'exception.

Pour voir les grosses granulations qui occupent le centre d'une maille, on a deux procédés de choix : l'un c'est le violet de gentiane, indiqué par Bensley, qui colore des granulations très volumineuses situées dans les mailles du réseau, en violet foncé tandis qu'il colore la portion basale de la cellule en violet clair. L'autre, c'est le mélange de bleu de méthylène et d'éosine qui donne de très belles colorations, mais au bout d'un temps assez long. Si la coloration est réussie, voici ce que l'on voit : les cellules de bordure franchement acidophiles sont colorées en rose par l'éosine. La portion basale des cellules principales est colorée en bleu pâle par le bleu de méthylène. On ne voit que difficilement les fines traînées de granulations que la fuchsine acide met admirablement en évidence ; dans les cellules colorées d'une façon plus intense, elles sont néanmoins ap-

parentes et franchement acidophiles (colorées en rose par l'éosine). Enfin, les énormes granulations qui occupent les mailles (du côté de la lumière glandulaire) présentent une teinte intermédiaire entre le bleu de méthylène et l'éosine (neutrophiles). En colorant une semblable coupe isolément par le bleu de méthylène et une autre par l'éosine, on constate que les volumineuses granulations de la portion interne de la cellule prennent tout aussi bien chacun des deux colorants pris isolément. C'est une preuve de plus que ces gros grains sont neutrophiles ou amphophiles.

Voilà ce que l'on peut voir dans une cellule principale vers la 6^e heure de la digestion. Si nous insistons tellement sur les réactions colorantes, c'est qu'elles ont une importance capitale et qu'elles permettent de ne pas laisser échapper des détails importants concernant la structure et par conséquent la physiologie des cellules principales.

Pour résumer en une phrase ces différentes particularités, nous dirons que vers la 6^e heure de la digestion les cellules principales présentent : des filaments dans leur portion externe, à réaction basophile en continuité manifeste avec le réticulum cytoplasmique ; des chaînettes de fines granulations acidophiles situées entre les filaments ; une portion interne avec un réticulum dans les mailles duquel se trouvent de grosses granulations neutrophiles.

Vers la 5^e heure de la digestion, les cellules sont un peu plus volumineuses et la portion basale sombre (avec tous les détails précédents) n'occupe qu'environ le tiers externe de la cellule.

A la 8^e heure, au contraire, les cellules principales sont très petites ; la portion basale occupe pour ainsi dire toute la cellule ; et à cause de cette diminution de volume les filaments basophiles sont peu distincts ; mais les chainettes acidophiles et les gros grains neutrophiles dans les mailles sont très nets. En somme, à ce stade, tout le réticulum cytoplasmique est épaissi et présente une grande affinité pour les couleurs nucléaires. Vers la portion interne de la cellule, cette disposition est l'évidence même.

Cellule principale à l'état de jeûne. — La cellule principale continue à garder cet aspect morphologique jusqu'à la prochaine digestion. En effet, nous avons pu nous assurer, en sacrifiant des chiens vigoureux après un ou deux et même trois jours de jeûne, que les cellules principales de petite taille étaient sombres dans toute leur étendue et présentaient tous les caractères que nous venons de donner pour la 8^e heure de la digestion.

Si l'on dépasse quatre jours de jeûne et même moins pour les chiens peu vigoureux, toutes ces importantes différenciations n'existent plus. La cellule principale est volumineuse, d'aspect absolument clair. Elle présente un réticulum cytoplasmique net, étendu à toute la cellule, même entre le noyau et la membrane propre. Il n'y a pas le moindre vestige de portion basale différenciée (fig. 10). Tout ce que la fuchsine acide montre dans ces mêmes cellules, c'est une rangée très régulière de granulations le long des bords cellulaires. Cela n'a pas d'autre signification qu'un épaississement du corps cellulaire au niveau de la séparation d'une cellule voisine.

Les colorants neutrophiles ou bien simplement le violet de gentiane ne montrent aucun grain volumineux dans les mailles.

Les noyaux présentent leur structure normale ; leur réseau est plus net que pendant la digestion, car à ce moment-là il y a pas mal de chromatine diffuse dans les mailles du réticulum nucléaire ; cela a pour effet de masquer ce dernier.

Pendant le jeûne prolongé, le cytoplasma des cellules principales est donc réduit à sa structure élémentaire sans élaboration d'autres produits figurés de sécrétion.

Cellule principale à la 1^{re} heure de la digestion. — Pendant la première heure de la digestion, les cellules principales sont énormes. L'hématéine montre une portion basale réduite à une mince bande tassée, dans laquelle il est difficile de distinguer une structure filamenteuse. Dans beaucoup de cellules néanmoins, cette portion basale occupe encore la moitié externe de la cellule et la structure filamenteuse est évidente.

La fuchsine acide combinée à l'hématéine montre de très nombreuses chaînettes de granulations fines, colorées en rouge ; le plus grand nombre de chaînettes existe là où la portion basale est encore développée.

Le mélange de bleu de méthylène et d'éosine, ou le violet de gentiane ou simplement le bleu de méthylène aqueux (Heidenhain), montre que toute la portion interne qui se montre claire par les procédés précédents est bourrée d'énormes granulations. De plus, on voit avec une parfaite netteté le fait décrit par Heidenhain ; la lumière glandulaire est remplie de gros amas, colorés de

la même façon que les grosses granulations et qui résultent manifestement de l'expulsion de ces dernières.

Entre la 2^e et la 3^e heure de la digestion, la portion basale commence déjà à être un peu plus étendue dans beaucoup de tubes glandulaires. Par les colorants appropriés, ces cellules montrent qu'elles ont vidé leurs grosses granulations. Dans d'autres tubes, les cellules sont encore bourrées de grains et la lumière glandulaire présente encore de volumineux amas homogènes.

Les cellules, dont les mailles réticulaires se montrent vides de grains volumineux, ont encore des dimensions considérables ; de plus, par les colorants, le contenu des mailles n'est pas absolument transparent comme celui présenté à l'état de jeûne prolongé. Il est vraisemblable qu'après avoir expulsé les grains volumineux, les cellules principales contribuent à la sécrétion liquide de l'estomac.

*
* *

Avant d'indiquer comment avec ces données nous comprenons le mécanisme de la sécrétion des cellules principales, nous devons nous préoccuper s'il existe dans l'organisme des cellules ayant une morphologie analogue à celle des cellules principales.

Heidenhain, Langley, par leurs travaux classiques, ont montré que la formation de ferment dans une sécrétion est nécessairement liée à l'expulsion de grosses granulations, fabriquées par les cellules glandulaires. Ils ont fait la preuve de ce fait pour les cellules principales

de l'estomac, pour les cellules pancréatiques, pour les cellules salivaires. Il nous est impossible dans le cadre restreint de ce travail de donner l'argumentation de ces auteurs et de bien d'autres, en faveur de cette opinion. Cela nous mènerait beaucoup trop loin. Nous aurons l'occasion à propos des faits pathologiques de revenir sur ce point.

Pour le moment, nous dirons que les grains volumineux, à réaction neutrophile, sont à n'en pas douter des grains de proferment qui vont donner en présence d'une solution acide, la pepsine.

D'autre part, depuis Eberth et Müller (92), Mouret (95) et d'autres on admet que la portion basale des cellules pancréatiques a une structure filamenteuse; la portion interne de la cellule pancréatique contient de grosses granulations de zymogène.

Il résulte des recherches de ces auteurs, que plus la portion basale des cellules pancréatiques est développée, moins il y a de grains de ferment et inversement. Mouret considère la portion basale comme le prozymogène, comme l'origine des grains de zymogène.

Nous avons nous-mêmes étudié le pancréas sur les chiens qui nous ont servi à nos recherches sur l'estomac; nous avons pu nous convaincre que l'analogie morphologique est absolue entre la cellule pancréatique et la cellule principale de l'estomac. Enfin pour compléter le cadre morphologique des cellules à ferment, nous dirons que Solger (94) a décrit sous le nom de filaments basaux des filaments ayant de l'affinité pour les couleurs nucléaires qu'il a vu dans la glande sous-maxillaire de

l'homme. Garnier (97) décrit la même disposition dans la glande sous-maxillaire, le pancréas, la glande sublinguale; il montre que le maximum de netteté des filaments basaux correspond au moment où la cellule fabrique des grains de ferment. Il fait de ces formations une portion différenciée de cytoplasme qu'il propose de désigner sous le nom d'ergatoplasme.

Enfin, M. le P^r Prenant (98, 99), dont nous regrettons de ne pas avoir la place nécessaire pour reproduire son argumentation, démontre l'équivalence de l'ergatoplasme des cellules glandulaires avec le kinoplasme des cellules en division; il les range sous la rubrique de protoplasma supérieur.

Tous ces faits prouvent que le mécanisme morphologique de la sécrétion est le même pour toutes les cellules à ferment.

En ce qui concerne les cellules principales de l'estomac, nous pensons avoir montré que les filaments basaux de ces cellules sont une différenciation du réticulum cytoplasmique et non pas une apparence adventice, comme le veut Bensley, due à l'expulsion des granulations;

Que le réticulum est une structure réelle de la cellule principale, puisqu'il existe très nettement, lorsqu'il n'y a aucun grain de zymogène dans la cellule (jeûne absolu).

Les filaments basaux se transforment sur place en chaînettes de granulations ayant de l'affinité pour les couleurs acides d'aniline, fait que nous avons mis, en évidence.

Puis ces fines granulations s'isolent de la chaînette,

grossissent, prennent en proportion égale l'éosine et les couleurs basiques d'aniline et constituent dans les mailles réticulaires de grosses granulations de zymogène, ultérieurement expulsées dans la lumière glandulaire.

En pilocarpinisant des chiens en pleine digestion et en les sacrifiant trois heures après, nous avons pu voir des cellules principales avec un réticulum très prononcé, sans traces de granulations d'aucune sorte ; de plus, la portion basale était réduite à une très mince bordure (fig. 12). Ce fait prouve que la cellule épuisée par une sécrétion prolongée a utilisé toute sa réserve de prozymogène (portion basale) ; celle-ci usée, la cellule ne peut plus fabriquer de grains de ferment.

Nous ferons remarquer avec Heidenhain que les différents stades morphologiques et par conséquent sécrétoires varient avec l'animal en expérience et avec la nature du repas. Mais à une heure près, l'ordre de succession est le même.

Pour résumer ces différentes apparences de la cellule principale aux différents moments de son activité sécrétoire, nous grouperons les faits de la façon suivante :

1) *Quatre premières heures de la digestion.* — Cellules très volumineuses. Portion basale réduite. Peu de chaînettes acidophiles. Grosses granulations de ferment en quantité énorme (neutrophiles) dans les mailles du réseau et dans la lumière glandulaire.

2) *Cinquième à huitième heure.* — Cellules petites. Filaments basaux avec un maximum de netteté. Chaînettes de granulations acidophiles. Granulations neutrophiles

volumineuses dans les mailles (nombre modéré). Lumière glandulaire libre.

3) *Huitième heure jusqu'à deux jours (en moyenne).* — Cellules très petites. Même aspect qu'au stade précédent.

4) *Jeûne prolongé.* — Cellules claires, volumineuses. Réticulum cytoplasmique net dans toute la cellule. Pas traces de portion basale différenciée ni de chaînettes de fines granulations. Pas de grosses granulations de ferment.

Cellules de bordure. — Nous serons très bref à leur sujet. Sur des coupes fines, elles présentent des granulations fines, disposées en série concentrique autour du noyau. Cette particularité est d'une netteté absolue chez le cobaye. La réaction de ces granulations est franchement acidophile.

Erik Müller (92) a décrit une disposition des plus intéressantes. En employant la méthode de Golgi il a mis en évidence à la surface des cellules de bordure de fins canalicules sécrétoires qui se rendent après s'être réuni dans un canal unique pour chaque cellule dans la lumière glandulaire.

Pendant la digestion, tout ce que l'on voit dans les cellules de bordure, c'est la présence de quelques vacuoles (Hamburger, 89), mais jamais l'expulsion de grains comme cela a lieu pour les cellules principales.

Sur nos chiens pilocarpinisés, nous avons vu sous l'influence de cet agent que les cellules de bordure présentaient un espace clair central, avec tassement des granulations à la périphérie. Il y a bien dans ces condi-

tions quelques granulations qui semblent se rapprocher de la lumière glandulaire, mais cela est dû à l'intensité de la sécrétion. En réalité, les cellules de bordure de chiens pilocarpinisés donnent l'impression d'éléments dont les granulations ont été tassées par une sécrétion liquide centrale surabondante.

Ce fait rapproché du manque d'expulsion de grains pendant la digestion normale et de l'appareil de sécrétion décrit par Erik Müller rendent plus que probable la supposition que les cellules de bordure sont vraisemblablement chargées d'une partie de la sécrétion liquide de l'estomac. Leurs granulations n'ont pas d'autre signification que celle de microsomes permanents, comme ceux de la cellule rénale. Nous disons sécrétion liquide et non pas acide comme le voulait Heidenhain; l'acide se forme à la surface de la muqueuse (Hayem et Winter) et jamais on n'a pu en déceler dans la muqueuse (Claude Bernard, Trinkler, etc.).

Cellules principales et de bordure à l'état pathologique. — Nous n'avons l'intention d'exposer que quelques faits au sujet des modifications pathologiques des cellules principales, produites expérimentalement. Quant aux cellules de bordure, nous mentionnerons en passant l'état sous lequel elles se présentent; en effet les cellules de bordure constituent avec leur appareil de sécrétion décrit par Müller des organes très particuliers, s'éloignant du type habituel des cellules glandulaires qui font l'objet de notre travail.

Nous disions qu'en ce qui concerne les cellules principales nous nous bornerons à exposer les faits les plus

saillants que nous avons pu observer. En effet, les cellules gastriques se montrent assez résistantes aux mêmes agents infectieux qui altèrent profondément d'autres organes tels que le foie ou le rein.

Nous avons pratiqué l'examen de la muqueuse gastrique de presque tous les cobayes et lapins qui nous ont servi pour l'étude des altérations cellulaires du foie et du rein. Nous n'avons obtenu de résultats pour les cellules stomacales qu'avec le sublimé et la tuberculine.

Quant aux expériences sur les chiens, elles nous ont donné surtout des modifications fonctionnelles intéressantes des cellules principales. Du reste, l'anatomie pathologique de l'estomac est actuellement faite. M. le Pr Hayem, avec les ressources de son grand service hospitalier, a pu recueillir une quantité considérable d'estomacs humains pathologiques, dans d'excellentes conditions de fixation. Il a de plus, comme on le sait, établi la relation intime qui existe entre le type histologique de l'estomac et son produit de sécrétion. Cette relation nous semble indiscutable, étant donné que la sécrétion est subordonnée à la morphologie des cellules glandulaires. Soutenir le contraire, serait certainement faire preuve d'un esprit peu scientifique.

Par l'expérimentation, on ne pourra jamais réaliser des altérations aussi profondes que celles qui mettent des dizaines d'années pour se constituer et qu'on trouve sur les muqueuses gastriques humaines.

Sublimé. — Les cobayes qui nous ont servi pour l'altération cellulaire aiguë du rein produite par le sublimé (nous renvoyons au chapitre rein pour les conditions

expérimentales) ont été examinés au point de vue de la muqueuse gastrique.

Macroscopiquement, la muqueuse de l'estomac était très congestionnée et présentait par places de petites ulcérations.

Les cellules principales du cobaye présentent à l'état normal un réticulum à mailles très délicates, dans l'intérieur desquelles se trouvent de grosses granulations franchement neutrophiles. Nous n'y avons pas vu de portion basale nettement différenciée, tandis que chez le lapin cette formation est des plus nettes.

A la suite de l'intoxication aiguë par le sublimé (voie sous-cutanée), le fin réticulum des cellules principales du cobaye n'est plus visible. Les granulations contenues normalement dans ces mailles, sont très peu colorables et se détachent sur un fond cellulaire trouble.

La disposition en deux ou trois anneaux concentriques, présentée normalement par les cellules de bordure, est complètement bouleversée. Les granulations normales ne sont plus visibles; sur un fond cellulaire trouble se détachent de gros amas irréguliers, vivement colorés par la fuchsine acide.

Le fait que nous voulons retenir, c'est que dans l'intoxication aiguë par le sublimé, les cellules principales du cobaye ne présentent plus le réticulum cytoplasmique normal.

Tuberculine. — Quelques-uns des cobayes auxquels nous avons injecté de la tuberculine pour l'étude des altérations rénales produites par cet agent n'ont présenté que des modifications minimales du côté des reins; aussi ne

nous ont-ils pas servi pour la description des lésions cellulaires de cet organe. En revanche, ils ont présenté une stéatose aiguë du foie et en outre des lésions nettes de la muqueuse stomacale. Nous renvoyons pour les conditions d'expérience au chapitre du rein.

Les cellules principales de ces animaux présentent un aspect vitreux. Il n'est pas possible de distinguer le réticulum cytoplasmique; de plus les granulations sont très peu colorables; leurs contours sont très peu nets et elles se détachent sur un fond cellulaire coloré en rose pâle.

Les cellules de bordure présentent des granulations peu colorables, disposées sans ordre dans l'intérieur de la cellule, au lieu de figurer comme normalement des anneaux concentriques. La tuberculine a donc produit une sorte de nécrose des cellules principales et des cellules de bordure.

Chien. — *Section des pneumogastriques.* — En collaboration avec notre maître, M. le D^r Lion, médecin des hôpitaux, nous avons pratiqué la section des pneumogastriques sur le chien, pour voir si avec une technique soigneuse, nous ne pourrions pas arriver à déceler des modifications cellulaires dans la muqueuse gastrique. Nous disons des modifications cellulaires et non pas de grosses altérations de la muqueuse, qui n'auraient certainement pas échappé aux observateurs. En effet, il a été fait des recherches histologiques sur la muqueuse gastrique de chiens ayant subi la vagotomie. Contejean (93), entre autres, a fait de nombreux examens histologiques dans ces conditions sans jamais trouver d'altérations de la muqueuse gastrique.

La section des pneumogastriques au cou produit des troubles cardio-pulmonaires graves qui amènent souvent la mort de l'animal. Nous avons réussi à garder en vie pendant 9 et 23 jours deux animaux opérés de cette façon.

Par contre, en pratiquant la section sous-diaphragmatique (incision circulaire autour du cardia), on réussit à garder les animaux en vie indéfiniment. Le seul reproche qu'on puisse faire à ce procédé opératoire, c'est que l'on risque de ne pas couper tous les filets du pneumogastrique (Contejean). Mais en pratiquant l'examen histologique des morceaux de muqueuse qui sont visiblement dans la direction des filets coupés (ce dont on peut se rendre compte en sacrifiant l'animal) on peut compter sur des résultats valables. Sur 2 animaux la section a été pratiquée au cou et sur 3 au niveau du cardia. Ces derniers ont été sacrifiés entre 9 jours et 6 semaines et comme pour les premiers le prélèvement des morceaux de muqueuse a eu lieu entre la 5^e et la 7^e heure de la digestion.

Dans un seul cas (section au cou ; animal sacrifié au bout de 9 jours), les cellules principales présentent dans quelques culs-de-sac glandulaires de grosses granulations colorables par le violet de gentiane. Mais ces granulations sont peu colorées, à contours peu nets, manifestement en voie de disparition.

Dans les quatre autres cas, les cellules principales volumineuses, claires, présentent leur réticulum cytoplasmique et c'est tout. Aucune des importantes différenciations cellulaires que l'on constate normalement entre la 5^e et la 7^e heure de la digestion n'existe à la suite de la section des pneumogastriques. Il n'y a ni portion basale

filamenteuse, ni chaînettes de fines granulations, ni gros grains de zymogène.

Ainsi donc, à la suite de la section des pneumogastriques, le réticulum des cellules principales privé de son innervation normale a perdu la propriété de se différencier en filaments basaux et par conséquent les produits cellulaires qui dérivent de ces filaments ne se forment plus.

M. le Dr Lion publiera ultérieurement les modifications chimiques du suc gastrique chez les chiens qui ont subi la vagotomie.

Ingestion de quelques substances médicamenteuses.
— Popoff, en faisant ingérer à des chiens du sublimé, du phosphore, de l'alcool, a réussi à provoquer des gastrites et entre autres il a remarqué que les cellules principales devenaient granuleuses; mais il ne définit pas suffisamment les caractères de cette altération, puisque nous savons que les cellules principales contiennent des granulations à l'état normal.

En collaboration avec M. Vayas, préparateur de M. le Pr Gautier, nous avons administré à des chiens quelques substances médicamenteuses à doses voisines de celles que l'on emploie en thérapeutique chez l'homme.

Nous avons fait ingérer par la sonde œsophagienne à des chiens de l'arsénite de potasse, du salicylate de soude, de l'iodure de potassium. Avant la mise en expérience, M. Vayas a fait l'analyse du suc gastrique des animaux recueilli après le repas d'épreuve. Cette analyse consistait dans le dosage du chlore par la méthode Hayem-Winter. La même analyse a été pratiquée à la fin des

expériences. Les animaux ont été toujours sacrifiés 5 à 7 heures après l'ingestion d'un repas mixte copieux. Enfin après avoir prélevé des morceaux pour l'examen histologique, tout le reste de la muqueuse a servi pour la recherche du pouvoir digestif.

Disons tout de suite que l'arsénite de potasse administré à deux chiens à dose progressive jusqu'à 8 centigrammes par jour (pendant une durée totale de 42 jours) n'a donné aucune modification des cellules principales. Il en est de même du salicylate de soude, administré à deux chiens à la dose de 10 grammes par jour pendant 14 jours.

Nous ne voulons nullement induire de ces faits que ces deux agents ne sont pas capables de produire des altérations gastriques chez l'homme, car il faut se garder de généraliser lorsqu'on sait la facilité avec laquelle l'estomac humain s'altère sous l'influence des médicaments. Mais les recherches histo-chimiques que nous avons faites sur ces quatre chiens sont intéressantes, surtout comme contre-épreuve des faits que nous aurons à exposer à propos de l'iodure de potassium.

En effet ces quatre chiens (deux à l'arsénite, deux au salicylate) ont présenté des cellules principales avec des filaments basaux très nets, des chaînettes de granulations acidophiles; les mailles de la portion interne des cellules étaient bourrées de volumineuses granulations de zymogène. Cette muqueuse débarrassée du pylore a été mise à digérer en entier; elle a montré un pouvoir digestif très élevé vis-à-vis de la fibrine en liquide chlorhydrique avec peptonisation complète.

Ainsi une muqueuse gastrique dont les cellules prin-

cipales présentent les caractères que nous avons décrit à l'état normal à ces cellules entre la 5^e et la 8^e heure présente un pouvoir digestif élevé.

Iodure de potassium. — Cinq chiens ont reçu par la sonde œsophagienne une moyenne de 10 grammes d'iodure de potassium par jour pendant six semaines. Les animaux ont présenté un peu de diarrhée intermittente. Ils ont été abondamment nourris. La muqueuse a été prélevée 5 à 7 heures après l'ingestion d'un repas mixte.

Dans les cinq cas les cellules principales se sont présentées avec les caractères suivants : leur aspect est absolument clair. Elles présentent un réticulum étendu dans toute la cellule, même entre la membrane propre et le noyau.

L'hématéine ne montre aucune trace de filaments basaux. La fuchsine acide ne colore que les limites cellulaires ; il n'y a pas de traînées de granulations acidophiles dans la portion basale de la cellule. Le mélange de bleu de méthylène et d'éosine, le violet de gentiane, ne montrent aucune grosse granulation de zymogène dans les mailles de la portion interne de la cellule.

L'analyse chimique pratiquée par M. Vayas dans deux cas indique une diminution considérable du chlore organique (0,122 avant l'expérience, 0,04 après ; dans le deuxième cas 0,224 avant et 0,031 après l'ingestion prolongée d'iodure) ; le chlore total et le chlore fixe étaient augmentés.

La muqueuse mise à digérer en entier n'a montré aucun pouvoir digestif sur la fibrine.

L'iodure de potassium a donc pour effet de suppri-

mer complètement la formation de grains de zymogène dans les cellules principales de l'estomac.

Ce fait, intéressant au point de vue de la physiologie cellulaire en général, l'est aussi relativement aux fonctions des cellules principales; en effet, lorsque les cellules principales ne présentent plus histologiquement aucune des différenciations qui correspondent au ferment et au ferment, la muqueuse ne présente plus *in vitro* de pouvoir digestif.

*
* *

A part les lésions franchement dégénératives occasionnées par le sublimé et la tuberculine sur les cellules principales du cobaye, nous n'avons obtenu sur le chien que des modifications fonctionnelles des cellules principales. En effet, ce que nous avons appris à voir dans l'étude de la dégénérescence d'autres cellules glandulaires nous a montré que, tant que le réticulum cytoplasmique est conservé, il ne peut pas être question de dégénérescence. Nul doute cependant que la modification fonctionnelle que nous ont présentées les cellules principales des chiens ayant ingéré de l'iodure, ne puissent aboutir à des lésions irrémédiables si l'action de l'agent se continue plus longtemps. Quoique nous nous soyons proposé dans ce travail de ne nous occuper que des cellules glandulaires et nullement des lésions interstitielles, nous devons mentionner que dans l'un de nos cas, sans analyse chimique, il y a un début très net de sclérose péritubulaire et par conséquent de lésions irrémédiables de la muqueuse.

CELLULE LACRYMALE A L'ÉTAT NORMAL ET A L'ÉTAT PATHOLOGIQUE

Les individus atteints de dacryocystite présentent du larmolement et cela se comprend, le canal lacrymo-nasal n'étant pas perméable. Mais les ophtalmologistes ont observé de très nombreux cas où les voies lacrymales ont été rendues parfaitement perméables par le passage des sondes et où cependant le larmolement persiste indéfiniment et aussi abondant qu'auparavant.

Dans ces cas, les ophtalmologistes pratiquent à l'exemple de M. de Wecker l'ablation de la glande lacrymale palpébrale.

En collaboration avec notre collègue, M. Stanculéanu, interne des hôpitaux, nous avons pu pratiquer l'examen de cinq glandes extirpées dans de semblables conditions et qui ont été plongées dans les fixateurs voulus, immédiatement après leur ablation.

Avant de décrire les modifications que nous avons constaté dans ces glandes pathologiques, nous devons donner une courte description de la cellule lacrymale normale.

Cellule lacrymale normale. — La cellule lacrymale

du chien fixée au liquide de Flemming ou par le formol à 10 pour 100 montre, sur des coupes fines colorées à la fuchsine acide, un réticulum cytoplasmique très délicat (fig. 8), avec des épaisissements aux points nodaux.

Sur les chiens qui ont été pilocarpinisés, ainsi que l'a fait Reichel (79), on constate que les cellules sont moins hautes. En outre, le réticulum plus épais présente des granulations très manifestes dans toute son étendue. La portion basale des cellules montrerait, d'après Garnier (97), des filaments basaux analogues à ceux de la glande sous-maxillaire.

En effet, après la triple coloration de Flemming, on voit que le réticulum présente des épaisissements au niveau de la base de la cellule, mais ces formations n'ont pas la netteté de celles que nous avons vues dans les cellules à ferment (pancréas, estomac en particulier).

Cellule lacrymale pathologique. — Les glandes lacrymales provenant d'individus atteints de larmolement chronique présentent les particularités suivantes. Un certain nombre d'acini glandulaires sont pourvus de cellules dont le réticulum est net, et dont les granulations réticulaires sont très visibles. Cet aspect rappelle celui des cellules lacrymales du chien excitées par la pilocarpine. Un grand nombre d'autres acini présentent des cellules dont le réticulum n'existe plus; le corps cellulaire est bourré de granulations fuchsinophiles. Dans les larmolements anciens, les granulations sont peu nombreuses, mais de dimensions énormes et fortement colorées par la fuchsine acide. La figure 9, que nous donnons, provient d'un larmolement qui durait depuis trois ans.

Dans les cas encore plus anciens, les cellules très diminuées de volume sont remplies de granulations graisseuses qui coexistent souvent avec les granulations fuchsinophiles.

Les noyaux présentent encore une structure normale quoiqu'ils soient moins riches en chromatine que dans les cas où les granulations ayant de l'affinité pour la fuchsine existent seules.

*
* * *

Les glandes lacrymales provenant d'individus atteints de larmoiement chronique nous ont donc fourni l'occasion d'étudier des cellules glandulaires humaines à l'état pathologique.

Cet état pathologique se traduit par la disparition du réticulum cytoplasmique, avec présence dans l'intérieur de la cellule de granulations. Celles-ci, vivement colorées par la fuchsine acide, augmentent de dimensions, mais diminuent de nombre à mesure que le larmoiement est plus ancien.

Dans les cas très anciens, on observe à la place des granulations fuchsinophiles des granulations graisseuses.

Nous ne voulons nullement aborder ici l'explication de cette dégénérescence cellulaire dans le larmoiement chronique. Nous l'avons fait dans notre mémoire en collaboration paru dans les *Archives d'ophtalmologie*.

Tout ce que nous voulons retenir, c'est que la cellule lacrymale a acquis une nouvelle structure purement gra-

nulaire et qu'à cette nouvelle structure correspond une sécrétion modifiée. En effet, M. Galezowski a remarqué que dans les larmolements anciens les larmes sont très alcalines et occasionnent des conjonctivites rebelles. D'autres ophtalmologistes ont vu que l'ablation de la glande lacrymale, pratiquée dans ces conditions, amène la suppression des accidents.

Ainsi donc, la cellule lacrymale rentre tout naturellement dans notre cadre de l'altération des cellules glandulaires.

RESUMÉ ET CONCLUSIONS

En jetant un coup d'œil d'ensemble sur la structure fine normale des quatre espèces cellulaires que nous avons étudiées (cellules rénale, hépatique, lacrymale et cellule principale), on se rend compte que dans ses grandes lignes cette structure se révèle comme réticulaire avec des formations surajoutées caractéristiques pour chacune de ces cellules glandulaires.

On sera peut-être étonné de nous voir ranger le rein parmi les glandes. Le rein est en effet un filtre, mais un filtre d'une espèce bien particulière, puisqu'il établit une sélection entre les produits du sérum sanguin qui doivent rester dans l'organisme et ceux qui doivent en être éliminés. Or, des propriétés aussi complexes ne s'expliquent pas par de simples lois physiques; elles supposent une activité cellulaire qui ne diffère en rien de celle des autres glandes. On est donc justifié de classer le rein, avec M. Ranvier, parmi les glandes mérocrines.

La cellule rénale a comme caractéristique sa bordure qui, dans certaines conditions (sur lesquelles nous ne reviendrons plus ici), se présente sous la forme d'une brosse; son réticulum cytoplasmique à mailles allongées suivant le grand axe de la cellule; ses microsomes réti-

culaires contenus surtout dans les traits réticulaires longitudinaux.

La cellule hépatique présente un réseau à mailles arrondies ou polyédriques; le réticulum cytoplasmique contient des granulations très volumineuses et plus ou moins nombreuses suivant l'espèce animale.

La cellule lacrymale présente un réticulum cytoplasmique à mailles lâches; les microsomes réticulaires ne sont évidents que lorsque la cellule a été excitée par la pilocarpine.

La cellule principale de l'estomac présente elle aussi un réticulum cytoplasmique avec des épaissements nodaux. C'est la structure fondamentale de la cellule, la seule qui persiste pendant le jeûne prolongé. Pendant la digestion ce réticulum s'épaissit et se différencie en filaments basaux. Ces derniers donnent les granulations neutrophiles de ferment, en passant par le stade intermédiaire de chaînettes de granulations acidophiles.

Vis-à-vis des substances colorantes les réseaux présentent des affinités variables avec la cellule qu'ils constituent. Ainsi, le réticulum des cellules principales de l'estomac est franchement basophile; celui des cellules hépatique et rénale n'a de l'affinité que pour les couleurs acides d'aniline.

Les granulations cellulaires normales sont de deux sortes dans les quatre espèces cellulaires dont nous nous sommes spécialement occupés dans ce travail: les unes font partie intégrante du réseau, dont elles présentent les réactions colorantes; ce sont les microsomes des cytologistes. Ces granulations réticulaires sont des for-

mations permanentes comme le réticulum cytoplasmique (rein, foie).

La deuxième espèce de granulations occupe les mailles du réseau; ce sont des produits de sécrétion destinés à être expulsés (grains de zymogène à réaction neutrophile dans les cellules principales).

Il résulte de ces faits que le cytoplasma des cellules rénales ou hépatiques contient bien des granulations fuchsinophiles; mais vouloir accorder avec Altmann une structure purement granulaire à ces cellules, c'est vouloir nier l'évidence des faits. Du reste, le meilleur reproche adressé à la théorie des bioblastes d'Altmann a été formulé par Hertwig; cet auteur dit qu'on n'a pas pu prouver jusqu'à présent que le bioblaste (l'unité vitale d'Altmann) puisse vivre en dehors de la cellule.

Pour ce qui est des centrosomes, nous avons déjà dit que l'existence dans le cytoplasma d'un fin corpuscule entouré d'une auréole ne constitue pas une preuve suffisante que l'on se trouve en présence d'une formation semblable. Ainsi, nous avons vu parfois dans les cellules rénales une fine granulation auréolée, ou dans les cellules de bordure un aspect semblable, la granulation centrale étant vivement colorée par le violet de gentiane. Mais nous nous gardons bien d'affirmer qu'il s'agit de centrosomes. Avec les procédés de technique actuels, là où l'on voit le mieux ces organes cellulaires c'est dans les leucocytes (Martin Heidenhain), ou encore dans les cellules granuleuses qui existent dans la couche lymphoïde du foie de la salamandre adulte (Henneguy). Dans ces dernières cellules en particulier, nous

avons pu voir ainsi que l'indique M. Henne-guy, le centrosome et les radiations de la sphère, ces dernières très nettement colorées par le procédé de l'hématoxyline au fer.

Lorsqu'on trouve ces radiations, on peut affirmer qu'on se trouve en présence de centrosomes. Or tel n'est pas le cas pour les cellules que nous avons étudiées dans ce travail.

Le noyau, dans les quatre espèces cellulaires que nous avons passées en revue, présente un réticulum de linine et des granulations de chromatine soutenues par ce réseau. Dans les cellules principales de l'estomac, il y a en outre une assez grande quantité de chromatine à l'état diffus dans les mailles du réticulum nucléaire. Il est entendu que nous ne nous occupons ici que du noyau au repos.

Le fait que lorsque le noyau se prépare à la division, la chromatine se dispose en filament, indique que dans le noyau la linine n'a qu'un rôle de soutien pour la chromatine.

Enfin nous devons dire qu'à l'état normal, les fixations au liquide de Flemming nous ont toujours montré le contenu des mailles nucléaires clair, hyalin, ne présentant des granulations d'aucune sorte.

*
** *

Nous devons maintenant grouper les faits pathologiques que nous avons pu observer et examiner les problèmes que ces constatations suscitent.

Il faut faire un groupe à part des modifications présentées par les cellules principales du chien à la suite de l'ingestion d'iodure de potassium et à la suite de la section des pneumogastriques. Comme dans ces cas, la structure cellulaire fondamentale (le réticulum) est conservée, nous ne pouvons considérer ces faits que comme constituant des troubles dans le fonctionnement normal du réticulum.

Sous l'influence de ces deux agents, le réticulum cytoplasmique ne peut plus fournir les produits de différenciation morphologique et par conséquent de sécrétion qu'il offre à l'état normal.

Nous éliminons donc ce premier groupe de faits, que nous considérons comme des troubles fonctionnels, pouvant devenir irréparables à la longue. — Dans les cellules lacrymales en hypersécrétion prolongée, nous avons trouvé la disparition du réticulum cytoplasmique avec présence de grosses granulations.

Dans les cellules hépatiques et rénales nous avons obtenu dans tous les cas où l'agent expérimental était suffisamment intense la disparition du réticulum cytoplasmique, avec granulations disposées sans ordre et beaucoup plus volumineuses que les microsomes des cellules normales.

Ainsi la première conclusion générale qui se dégage en comparant une cellule normale et une cellule pathologique, c'est que dans la seconde on ne voit qu'une structure purement granulaire ; il y a *disparition du réticulum cytoplasmique*.

Cette constatation intéressante en elle-même suscite

d'autres problèmes ; en effet, on s'est demandé, depuis qu'Altmann a émis sa théorie, si les granulations que l'on trouve à l'état pathologique dans les cellules proviennent des granulations normales ou si elles sont néoformées. Tandis que Lukyanow incline vers la première de ces hypothèses, Galeotti pense au contraire que les granulations pathologiques ne proviennent pas des grains cellulaires normaux, parce que leurs réactions colorantes sont différentes.

Or, nous avons vu que dans le rein, le foie, la glande lacrymale, les granulations pathologiques comme les granulations normales, sont parfaitement colorables par la fuchsine acide. Ainsi donc, les réactions colorantes ne peuvent pas trancher la question.

Nous pensons qu'on peut arriver à de meilleurs résultats en examinant le début des altérations cellulaires. Ainsi dans toute la série de nos expériences sur le rein et le foie, la première modification appréciable c'est la tuméfaction avec moindre colorabilité du réticulum cytoplasmique qui se montre comme estompé. Puis le contenu des mailles, au lieu d'être hyalin comme à l'état normal, devient trouble.

Sur le rein du chat empoisonné par le cantharidate de potasse, nous avons pu voir avec la plus grande netteté (car les mailles sont grandes et le réticulum plus résistant) qu'au fur et à mesure que le réticulum et les granulations réticulaires normales sont en voie de disparaître, il apparaît au centre de chaque maille (fig. 7) une granulation vivement colorée en rouge foncé. Il est vraisemblable que cette granulation prend naissance

dans la substance albuminoïde qui remplit le contenu des mailles dès le début du processus et lui donne un aspect trouble.

La conclusion qui nous semble devoir être tirée de ce fait, c'est que les *granulations pathologiques sont néoformées*, qu'elles ne dérivent pas des granulations normales.

Il résulte encore de la série de nos observations qu'à mesure que le réticulum disparaît, les granulations augmentent de volume et de colorabilité, mais diminuent de nombre et elles finissent par se détacher sur un fond cellulaire absolument clair ; tel est le cas pour les lésions rénales subaiguës produites par la tuberculine (fig. 6) ; le même aspect est présenté par les cellules lacrymales dans le larmolement très ancien (fig. 9) ; tel est également le cas pour la cellule hépatique étouffée par des bandes de sclérose (fig. 14).

La *filiation des lésions* se déduit forcément de la description que nous venons de donner à propos des étapes parcourues par les granulations pathologiques. Une des dernières étapes c'est leur transformation graisseuse, mais cette forme de dégénérescence sur laquelle il y aurait beaucoup à dire ne rentre pas directement dans le cadre de notre travail.

Une dernière question qui se pose, c'est celle de savoir à partir de quel moment les modifications du cytoplasma peuvent être considérées comme irréparables. C'est le moment de parler de la tuméfaction trouble, terme que nous n'avons pas voulu employer dans l'exposé des altérations cellulaires que nous avons obser-

vées parce que cette désignation est trop peu précise, trop vague.

On s'accorde depuis Virchow à considérer comme tuméfaction trouble la modification cellulaire que l'on observe dans les infections graves, de même que dans les empoisonnements. Cette modification cellulaire consiste d'après Virchow dans l'augmentation de volume des cellules avec aspect trouble dû à la présence d'une grande quantité de fines granulations peu colorables, que leurs réactions (en présence de l'acide acétique, etc.) permettent de considérer comme étant de nature albuminoïde.

Ziegler décrit la tuméfaction trouble de l'épithélium rénal comme étant caractérisée par le bouleversement de la structure cellulaire ; la striation normale a disparu et à sa place il existe dans la cellule tuméfiée de fines granulations peu colorées, disposées sans ordre.

On voit que dans tout cela il n'est pas question de savoir ce qu'est devenu le réticulum cytoplasmique et si les granulations proviennent ou non des microsomes normaux.

Les auteurs sont également peu fixés sur la destinée ultérieure des cellules en tuméfaction trouble. Tandis que les uns la considèrent comme une modification représentant le plus haut degré de l'hyperactivité, de l'hypernutrition cellulaire (Virchow, Israël), d'autres inclinent à croire que c'est un processus plutôt dégénératif (Letulle). Pour Ziegler, les cellules présentant la tuméfaction trouble peuvent aboutir soit à la guérison, soit à la destruction irréparable.

Il est vraisemblable que la tuméfaction trouble, telle qu'elle est comprise par les auteurs, doit correspondre à des stades déjà avancés de l'altération cellulaire. En effet, lorsque dans nos expériences la cellule rénale ou hépatique était remplie de fines granulations en grand nombre, le réticulum avait déjà dépassé le stade de tuméfaction avec contenu trouble des mailles; au stade de fines granulations le réticulum présentait déjà l'état déchiqueté et était en voie de disparition.

Pour trancher la question des altérations cellulaires réparables et de celles qui ne le sont plus, la première idée qui vient à l'esprit, c'est d'employer un agent infectieux ou toxique sur une série d'animaux qu'on sacrifierait à des intervalles rapprochés. De cette façon on pourrait suivre la marche des altérations cellulaires.

Mais les agents toxiques ou infectieux portent leur action sur toutes les cellules de l'organisme et la mort de l'animal peut survenir par la diffusion des lésions cellulaires, sinon par leur intensité.

Aussi, avons-nous eu l'idée d'appliquer à l'étude des lésions cellulaires l'ischémie; celle-ci est des plus faciles à produire sur le rein et on sait que Litten l'a utilisée avec succès pour l'étude de la nécrose de coagulation de Weigert. Litten a observé que l'ischémie d'une durée de plus d'une heure aboutit à la nécrose de coagulation avec sclérose rénale consécutive et même calcification. L'ischémie de moins d'une heure (en moyenne) est suivie par contre de retour au type normal de l'épithélium des tubes contournés.

Nous avons utilisé l'ischémie rénale, non pas pour

trancher la question encore discutée de la nécrose de coagulation, mais pour en constater l'effet sur le réticulum cytoplasmique de la cellule rénale.

Nous avons comprimé pendant un quart d'heure le pédicule rénal d'une série de cobayes (avec une pince à forcepiessure garnie), en prenant toutes les précautions d'asepsie voulues pour éviter les inflammations banales du rein. La moitié des animaux sacrifiés au bout de deux jours présente un réticulum cytoplasmique très pâle, très peu colorable, à peine visible; il existe néanmoins.

Le réticulum est épaissi, ce qui fait que les granulations normales aussi pâles que le réseau sont assez visibles. Dans un certain nombre de mailles il existe de fines granulations, parfois vivement colorées par la fuchsine acide.

Les autres cobayes de la même série (compression d'un quart d'heure), sacrifiés le dixième jour, montrent des cellulès rénales dont le réticulum est d'une netteté parfaite. Tout ce qui les distingue des cellules qui n'ont pas souffert de l'ischémie, c'est qu'elles ont un réticulum plus épais, plus colorable que normalement; de plus les granulations réticulaires sont très nettes, sans avoir fait agir de mordant d'aucune sorte; enfin dans quelques mailles, on voit une grosse granulation fuchsinophile.

Sur une autre série de cobayes, nous avons pratiqué l'ischémie rénale pendant un laps de temps variant entre une heure et demie et deux heures trois quarts. Les cellules rénales des animaux sacrifiés au bout de deux jours présentent une forme très allongée; cylindrique. Autour du noyau il existe dans presque toutes les cel-

lules un large espace clair; l'aspect est le même quel que soit le fixateur employé. Dans le reste du corps cellulaire, on voit de fines granulations peu colorables, le réticulum cytoplasmique n'est plus visible.

Les animaux opérés dans les mêmes conditions et sacrifiés au bout de dix jours présentent quelques tubes rénaux dont les cellules présentent le type normal. Ce fait comporte l'explication très simple donnée par Litten; cette conservation est due aux artérioles qui viennent des organes voisins, à travers la capsule rénale.

Tout le reste des tubes présente des cellules à grosses granulations, bien colorées en rouge, se détachant sur un fond clair; il n'y a pas traces de réticulum cytoplasmique. — Les noyaux dans l'ischémie prolongée sont très tuméfiés et présentent un aspect vitreux homogène, avec une seule grosse granulation colorable.

Sans vouloir discuter si cette altération mérite le nom de nécrose de coagulation, nous voulons seulement retenir que l'ischémie rénale courte donne une moindre colorabilité avec tuméfaction mais *conservation* du réticulum cytoplasmique et quelques granulations dans les mailles; que cette altération cellulaire peut parfaitement guérir et le réticulum revenir à l'état normal. L'ischémie prolongée au contraire amène la disparition permanente du réticulum.

La conclusion que nous voulons tirer de ces faits, ce que les altérations cellulaires dans lesquelles le réticulum est tuméfié, épaissi, mais *conservé* sont *réparables*; la *destruction* du réticulum équivaut à des altérations cytoplasmiques *irréparables*.

En appliquant ces données aux altérations cellulaires par agents toxiques ou infectieux, nous pensons que la notion de tuméfaction trouble qui tantôt guérit, tantôt aboutit à des lésions irréparables, doit être remplacée par la notion plus précise de l'état du réseau (conservation ou disparition).

Quant aux cellules qui présentent de grosses granulations fuchsinophiles se détachant sur un fond absolument clair (cellule lacrymale, cellule rénale altérée par la tuberculine), il est vraisemblable qu'elles correspondent à la dégénérescence granuleuse des auteurs. Comme dans cette forme d'altération, le réticulum cytoplasmique a complètement disparu, il s'agit sans aucun doute de lésions cytoplasmiques irréparables. Cette structure purement granulaire imprime à la cellule des propriétés nouvelles, décelables lorsqu'elles ont une sécrétion externe, ainsi que nous l'avons dit aux chapitres du rein et de la glande lacrymale.

*
* *

Le noyau, ainsi que nous l'avons exposé chemin faisant, présente des altérations profondes dans les processus très aigus (cantharidate de potasse à haute dose, etc.) ou dans l'ischémie prolongée. Cette altération consiste dans l'aspect homogène du noyau, avec disparition de la chromatine et du réticulum de linine qui la soutient.

Dans les processus chroniques (glande lacrymale, etc.), le noyau ne présente pas de modification appréciable; dans les processus subaigus (tuberculine), il offre une

quantité anormale de granulations dans les mailles du réticulum nucléaire qui est conservé, de même que la chromatine.

Ainsi sauf dans les processus très aigus et dans l'ischémie où les altérations du noyau sont parallèles à celles du cytoplasma, dans les autres cas, le noyau est plus résistant et conserve sa morphologie normale, peu modifiée. Cela a du reste été constaté par Demoor, par Vandervelde.

*
* *

Tels sont les faits que nous avons pu observer et qui nous ont permis de préciser davantage qu'on ne l'a fait jusqu'à présent, le substratum morphologique de la dégénérescence de quelques cellules glandulaires. Ainsi qu'on a pu le voir, toute l'interprétation des faits pathologiques repose sur la connaissance parfaite de la structure fine des cellules sur lesquelles on expérimente. Cela justifié, pensons-nous, l'attention que nous avons consacré dans ce travail à la morphologie cellulaire normale.

Pour résumer encore davantage les faits relatifs à la structure fine des cellules glandulaires dans les premiers stades de leur altération, nous croyons pouvoir formuler les conclusions suivantes :

1° La première modification appréciable des cellules glandulaires, dans les processus aigus, c'est la tuméfaction du réticulum cytoplasmique, qui est épaissi, mais colorable, comme estompé. En même temps le contenu des mailles devient trouble.

2° Dans chaque maille du réticulum apparaît une granulation. Ces deux stades et peut-être le suivant correspondent à la tuméfaction trouble.

3° État déchiqueté puis disparition du réticulum cytoplasmique.

4° Les granulations augmentent de colorabilité et de volume, mais diminuent de nombre à mesure que la lésion est plus ancienne.

Ce stade correspond vraisemblablement à la dégénérescence granuleuse.

5° Les granulations normales (microsomes) disparaissent en même temps que le réticulum qui les contient. Les granulations pathologiques sont néo formées.

6° Le critérium des altérations cellulaires réparables, c'est la conservation du réticulum cytoplasmique.

7° Les lésions du noyau sont parallèles à celles du cytoplasma dans les processus très aigus.

8° Dans les processus subaigus où le réticulum et la chromatine nucléaires sont conservés, quoique le cytoplasma ait acquis une structure purement granulaire (le réticulum cytoplasmique ayant disparu), la cellule n'est pas morte, mais présente des propriétés nouvelles, conséquences de sa nouvelle structure.

9° La destruction du réseau et de la chromatine du noyau associés à la destruction du réticulum cytoplasmique correspondent à la mort cellulaire.

Vu :

Le président de thèse,
HAYEM.

Vu :

Le doyen,
P. BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
Pour le vice-recteur, l'Inspecteur de l'Académie,
GRÉARD.

EXPLICATION DES FIGURES

Les dessins ont été faits à un grossissement d'environ 1100 diamètres (immersion 1/12 Nachet ; ocul. 3 ; tube 160). Les préparations ont été projetées à la chambre claire de Nachet à hauteur de la platine du microscope.

FIG. 1. — Chien. Cellule rénale. Flemming. Kernschwartz. Safranine. Le réticulum cytoplasmique détermine la formation de mailles allongées. Cette figure s'applique aussi exactement à la cellule rénale du cobaye.

FIG. 2. — Chien. Cellule rénale. Flemming. Mordançage à l'alun de chrome. Fuchsine acide. Décoloration par l'acide picrique. Les granulations du réseau sont nettement mises en évidence. Les limites cellulaires sont formées par un trait réticulaire contenant des granulations plus nombreuses et plus serrées que dans le reste du réseau.

FIG. 3. — Cobaye. Noyau de cellule rénale (1400 diamètres). Flemming. Kernschwartz. Safranine. Réseau nucléaire (linine) coloré par le kernschwartz. Granulations de nucléine (chromatine) colorées par la safranine. Le contenu des mailles est hyalin (suc nucléaire).

FIG. 4. — Cobaye. Rein. Formol. Hématéine. Fuchsine acide. Grossissement environ 600 diamètres. Coupe de tube contourné montrant les granulations disposées en série linéaire. La bordure présente un aspect homogène.

FIG. 5. — Cobaye pilocarpinisé. Formol. Hématéine. Fuchsine acide. Grossissement environ 600 diamètres. Coupe de tube contourné. Agrandissement de la lumière du tube. Hauteur moindre des cellules. Striation très manifeste de la bordure.

FIG. 6. — Cobaye. Cellule rénale. Tuberculine. Flemming. Fuchsine acide. Picrique. Quelques débris de réticulum cytoplasmique. Grosses granulations vivement colorées par la fuchsine acide.

FIG. 7. — Chat. Cellule rénale. Cantharidate de potasse. Flemming. Fuchsine acide. Picrique. Réticulum moins colorable, mais conservé. Fines granulations vivement colorées et grosses granulations moins colorées, occupant le centre d'une maille.

FIG. 8. — Chien. Cellule lacrymale normale. Flemming. Fuchsine acide. Réticulum cytoplasmique.

FIG. 9. — Homme. Cellules lacrymales. Larmolement chronique. Flemming. Fuchsine acide. Réticulum cytoplasmique disparu. *a*) Granulations vivement colorées par la fuchsine, très volumineuses, *c* et *d*) granulations graisseuses.

FIG. 10. — Chien. Cellule principale de l'estomac. Jeûne prolongé. Formol. Hématéine. Réticulum cytoplasmique avec épaississements nodaux. L'aspect est absolument le même chez les chiens ayant ingéré pendant longtemps de l'iode de potassium et sacrifiés en pleine digestion.

FIG. 11. — Chien. Cellule principale de l'estomac. Sixième heure de la digestion. Formol. Cette figure est faite d'après deux préparations : l'une colorée par l'hématéine et la fuchsine acide, l'autre par le mélange de bleu de méthylène et d'éosine. Filaments basaux. Chaînettes de fines granulations colorées en rouge (acidophiles). Grosses granulations neutrophiles de ferment dans les mailles (leur couleur exacte n'est pas rendue).

FIG. 12. — Chien. Cellule principale de l'estomac. Pilocarpine. Formol. Hématéine. Réticulum et épaississements nodaux très apparents. La cellule épuisée par une sécrétion prolongée ne présente plus de filaments basaux.

FIG. 13. — Chien. Cellule hépatique normale. Flemming. Mordantage à l'alun de chrome. Fuchsine acide. On voit le réticulum cytoplasmique et les granulations réticulaires (microsomes). La cellule hépatique du cobaye présente un réticulum qui se colore par le kernschwartz aussi nettement que celui de la cellule rénale (fig. 1).

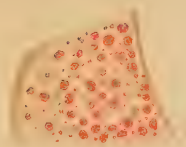
FIG. 14. — Cobaye. Cellule hépatique provenant d'une zone comprimée par des bandes de sclérose. Flemming. Fuchsine acide. Réticulum cytoplasmique disparu. Grosses granulations bien colorées.

FIG. 15. — Cobaye. Cellule hépatique. Cantharidate de potasse. Réticulum cytoplasmique disparu. Cellule remplie d'une substance homogène sur laquelle se détachent des granulations vivement colorées. Noyau d'apparence homogène.

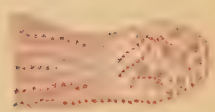
1



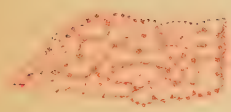
2



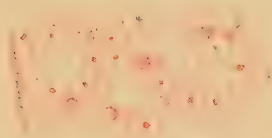
3



4



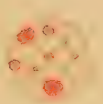
5



6



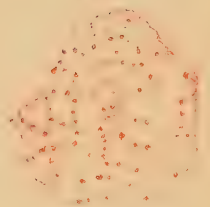
7



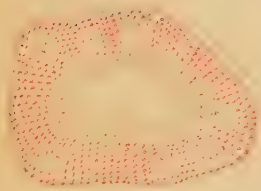
8



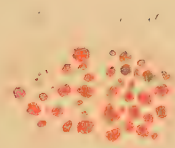
9



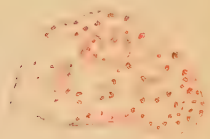
10



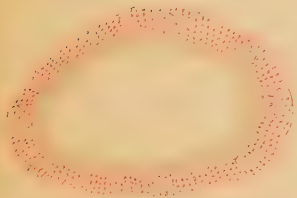
11



12



13



14



15



AUTEURS CONSULTÉS

- ALTMANN. — Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen, 1890.
- BÜTSCHLI. — Untersuchungen über mikrosk. Schäume und das Protoplasma. Leipzig, 1892.
- BÉCHAMP. — Les Microzymas, 1867.
- BALLIANI. — Zoolog. Anzeiger, 1881, p. 637.
- BOVERI. — Verhandl. der phys. med. Gesellschaft v. Würzburg, t. XXIX, 1895.
- BENEDEN (Van) et NEYT. — *Bulletin de l'Acad. roy. des Sc. de Belgique*, 1887.
- BRAULT (voir CORNIL).
- BENSLEY. — *Quarterly. Journal of microscop. sc.* t. XLI, p. 361.
- BOUILLOT. — Recherches hist. et phys. sur le rein des Batraciens. Paris (Jouve. 1887).
- BENDA. — *Verhandl. der physiol. Geselsch. zu Berlin*, 1898-1899.
- BROWICZ. — *Bulletin intern. de l'Acad. des Sc. de Cracovie*, 1897.
- CARNOY. — Nombreuses publications dans *La Cellule*.
- CORNIL. — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1879, p. 402.
- CORNIL et BRAULT. — Pathologie du rein, 1884.
- CLAUDE. — *Thèse*, Paris, 1897.
- CHAUFFARD. — Traité de médecine Brouardel-Gilbert (article rein)
- CHARCOT et GOMBAULT. — *Arch. de Physiol.*, 1881, p. 127.
- CARRIÈRE. — *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1897, p. 65.

CONTEJEAN. — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1893, p. 95.

DISSE. — *Anatom. Hefte*, 1892. Heft II.

EBERTH et MÜLLER. — *Zeitschr. f. Wissensch. Zool.*, t. LIII.

FLEMMING. — *Arch. f. Mikrosk. Anat.*, 1891, t. XXXVII, p. 685 et autres, nombreuses publications.

GARNIER. — *Bibliographie anatomique de Nancy*, décembre 1897.

GALEOTTI. — *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.*, t. XII, p. 440.

GOMBAULT (voir CHARCOT).

GEHUCHTEN (Van). — *La Cellule*, t. VI, 1890, p. 185.

GUIGNARD. — *Annales des Sc. nat. Botanique*, t. XVII, 1884.

HAYEM et WINTER. — *Le chimisme stomacal*.

HAYEM et LION. — *Traité de médecine Brouardel-Gilbert* (article Estomac).

HEIDENHAIN (R). — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1870, p. 368 (Estomac).

— *Id.* 1874, p. 6 (Rein).

HEIDENHAIN (M). — *Festschrift f. Kölliker*, 1892, p. 119.

HEITZMANN. — *Wiener Sitzungsber. Math. Naturw. Classe*: t. LXVII, 1873.

HERTWIG. — *La cellule et les tissus*.

HENNEGUY. — *Leçons sur la cellule*, Paris, 1896.

— Sur les rapports des cils vibratiles avec les centrosomes. *Archives d'Anat. microscop.*, 1898, t. I, 4^e fascicule.

HORTOLÈS. — *Arch. de Physiol.*, 1881, p. 861.

ISRAEL. — *Histologie pathologique*, traduction. Paris, 1891.

KLEIN. — *Quarterly Journal of Microscop. Sc.*, 1878-79.

KUPFFER. — *Schriften der Naturw. Vereins f. Schleswig, Holstein*, 1875.

LEYDIG. — *Lehrbuch der Histologie*, Hamm, 1857.

LENHOSSIK (Von). — *Verhandl. der Anat. Gesellschaft*, 1898.

LANGLEY et SEWALL. — *Journal of Physiology*, 1879-82.

LUKYANOW. — *Éléments de pathologie cellulaire*. Paris, 1895, traduction.

LETULLE. — *L'inflammation*, Paris, 1893.

- LITTEN. — *Zeitschr. f. klin. Medicin.*, 1879-80, t. I, p. 131.
- MOURET. — *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1893, p. 227.
- NUSSBAUM. — *Arch. Ges. Phys.*, 1878, p. 587.
- NICOLAS. — *Journal intern. de l'Anatomie*, 1891 (plusieurs numéros).
- PFLÜGER. — *Arch. f. Physiol.*, t. II, 1869.
- PRENANT. — *Journal de l'Anat. et de la Physiol.*, 1898-99 (Protosplasma supérieur).
- POPOFF. — *Zeitschr. f. klin. Medicin*, t. XXXII.
- ROTHSTEIN. — *Verh. biol. ver. Stockholm*, 1891.
- RANVIER. — *Journal de Micrographie*, 1887, p. 7 (Rein).
— Id. 1885 (Foie).
- RAWITZ. — *Arch. f. Mikr. Anat.*, t. XLIV, p. 555.
- REICHEL. — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1879.
- REINKE. — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1894, t. XLIII et suivant.
- STRASBURGER. — *Zelltheilung und Zellbildung*, Iéna, 1876.
— *Anat. Anzeiger*, t. VIII, 1893.
- SAUER. — *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1895, p. 109.
- STRICHT (Van der). — *C. R. Acad. des Sc.*, 1891, p. 961.
- SOLGER. — *Anatom. Anzeiger*, t. IX, n° 13.
- SCHLATERS. — *Anatom. Anzeiger*, 1898, p. 209.
- VIRCHOW. — *Cellularpathologie*, 3^e édit., p. 275.
- VANDERWELDE. — *Journal de méd. et de chir. de Bruxelles*, 1895, p. 197.
- WALDEYER. — *Deutsche Medic. Wochenschrift*, t. XXI (plusieurs numéros).
- ZIEGLER. — *Anatomie pathologique*, traduction.



CHARTRES. IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.